

002/



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-059455- -00000-0000

Fecha: 2014-03-19 16:36:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 16.

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANÁLOGOS DE PIRAZOL SUSTITUIDOS

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 19 de marzo de 2014

P2014/000046



No. 14-059455- -00000-0000

Fecha: 2014-03-19 16:36:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 16

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000046

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis,
Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/060995

Fecha

Octubre 19, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/066640

Fecha

Mayo 10, 2013

6

Título(54) ANÁLOGOS DE PIRAZOL SUSTITUIDOS

Clasificación Internacional (51) C07D 231/12, C07D 401/04, A61K 31/4439, A61K 31/4965, A61K 31/5377, A61K 31/415, A61P 19/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 31, 2011

(31) Número de Solicitud

61/553,597

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha

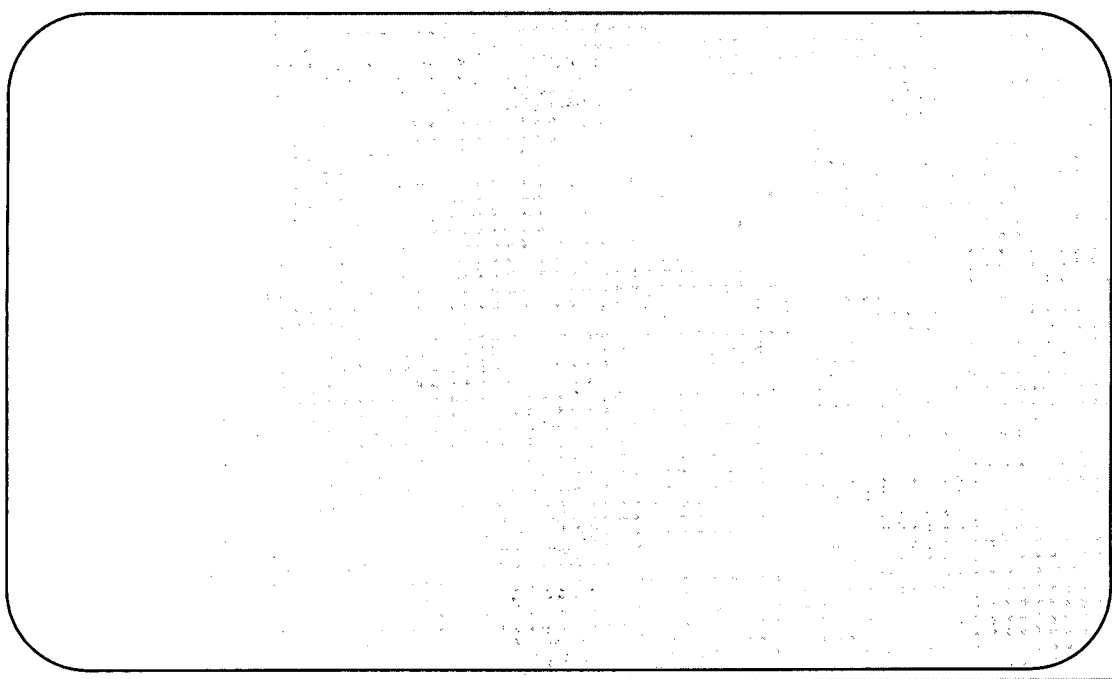
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ 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.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

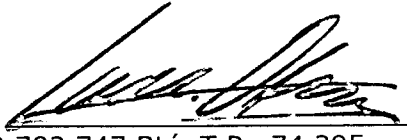
FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/060995

Thomas John BLEISCH

P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de America

Nacionalidad: Estadounidense

David Andrew COATES

P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

Norman Earle HUGHES

P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Canadiense

Scott Alan JONES

P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

Bryan, Hurst NORMAN

P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

4

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>2014</u> / <u>03</u> / <u>19</u> AAAA MM DD	
		Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-59445	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 8 ARCHIVOS: 8 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS. EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO 14
--

JP

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0029533

Bogotá D.C., Marzo 17 de 2014 - 13:53:00

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	609953573	14/03/2014	17.818.250.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1. TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-059455-00000-0000

Fecha: 2014-03-19 16:36:30
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 16

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 17 de 2014 - 13:57:32

56

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES
--	--

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☒	Indicación que se solicita una patente.		
☒	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☒	Descripción de la invención		
☒	Dibujos de ser estos pertinentes		
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)		
Completa	☒	Incompleta	☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT		
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)		
☐	Dibujos de ser estos pertinentes		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)		
Completa	☐	Incompleta	☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado		
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud		
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado		
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas		
Completa	☐	Incompleta	☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-059455- -00000-0000

Fecha: 2014-03-19 16:36:30 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000046

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis,
Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2012/060995

Fecha

Octubre 19, 2012

Publicación Internacional No. WO 2013/066640

Fecha

Mayo 10, 2013

6

Título(54) ANÁLOGOS DE PIRAZOL SUSTITUIDOS

Clasificación Internacional (51) C07D 231/12, C07D 401/04, A61K 31/4439, A61K 31/4965, A61K 31/5377, A61K 31/415, A61P 19/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 31, 2011

(31) Número de Solicitud

61/553,597

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

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.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2012/060995

Thomas John BLEISCH

P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de America

Nacionalidad: Estadounidense

David Andrew COATES

P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

Norman Earle HUGHES

P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Canadiense

Scott Alan JONES

P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

Bryan, Hurst NORMAN

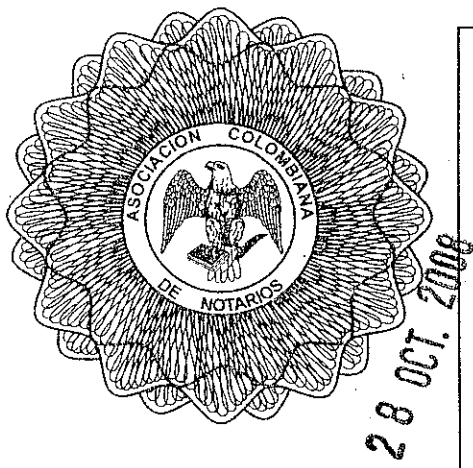
P.O. Box 6288

Indianapolis, Indiana 46206-6288

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, República de Colombia, a los Veintiocho -- (28) días del mes de Octubre -- -- del año dos mil ocho (2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales 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, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir 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 o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- -----

Traduccion oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

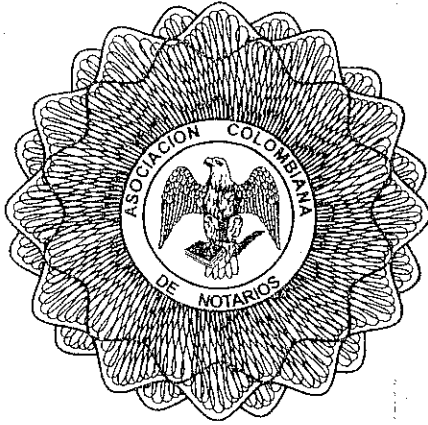
Todd Rokita Secretario de Estado -----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana -----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte
del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente. -----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.--

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.------

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado
Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 1127
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** 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, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. 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.

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R.**

Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** 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, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir 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

Date/Fecha: / 7 July 2003

City, Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America

NOTARIA VERIFICADA
BOGOTÁ - República de Colombia



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

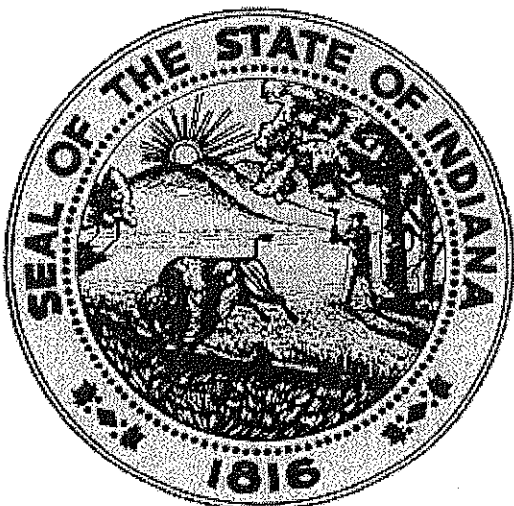
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

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. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado
Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

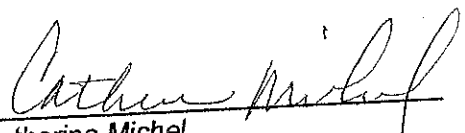
de

4. Que
con sede principal ubicada en

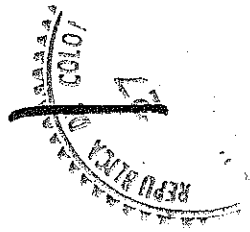
está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

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):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

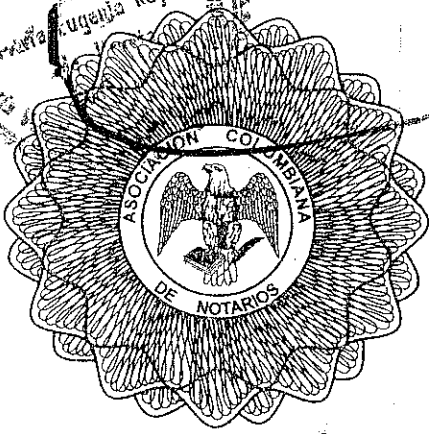
NOTARIO PUBLICO
Catherine Michel
Notario Eugenio Rojas de Hueta



ESPACIO EN BLANCO

ESPACIO EN BLANC

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y
AUTORIZACION.- Leído el presente
instrumento por el (los) compareciente
(s) y advertido (s) sobre las
formalidades legales, lo aprueban y
firman conmigo y ante mí la(el)
Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y
WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTA

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte Garcia

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

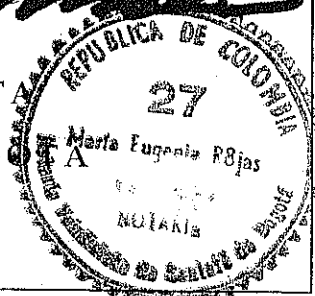
C.C.No. 79.782.747 BOGOTA.

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urqueta

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA

redb.



ESTE PAPEL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

Es fiel y Segunda ^(2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá



ESPACIO EN BLANCO

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, BLEISCH, Thomas, John
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, COATES, David, Andrew
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, HUGHES, Norman, Earle
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, JONES, Scott, Alan
VIII-2-1(i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, NORMAN, Bryan, Hurst

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 61/553,597 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from BLEISCH, Thomas, John to ELI LILLY AND COMPANY, dated 26 October 2011 (26.10.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from COATES, David, Andrew to ELI LILLY AND COMPANY, dated 26 October 2011 (26.10.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from HUGHES, Norman, Earle to ELI LILLY AND COMPANY, dated 26 October 2011 (26.10.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from JONES, Scott, Alan to ELI LILLY AND COMPANY, dated 26 October 2011 (26.10.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from NORMAN, Bryan, Hurst to ELI LILLY AND COMPANY, dated 26 October 2011 (26.10.2011)

(43) International Publication Date
10 May 2013 (10.05.2013)(10) International Publication Number
WO 2013/066640 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 231/12 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/060995

(22) International Filing Date:

19 October 2012 (19.10.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/553,597 31 October 2011 (31.10.2011) US

(71) Applicant: **ELI LILLY AND COMPANY** [US/US];
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors: **BLEISCH, Thomas, John**; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). **COATES, David, Andrew**; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). **HUGHES, Norman, Earle**; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). **JONES, Scott, Alan**; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US). **NORMAN, Bryan, Hurst**; c/o Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(74) Agents: **MYERS, James, B.** et al.; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

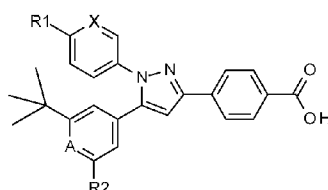
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SUBSTITUTED PYRAZOLE ANALOGUES AS RAR ANTAGONISTS



(1)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of Formula I or a pharmaceutical salt thereof; methods of treating osteoarthritis and the pain associated with osteoarthritis using the compounds; and processes for preparing the compounds.

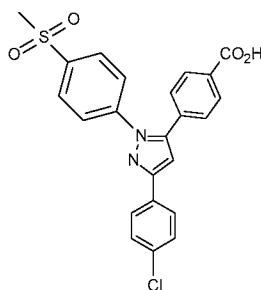
-1-

SUBSTITUTED PYRAZOLE ANALOGUES AS RAR ANTAGONISTS

Osteoarthritis is a complex degenerative disease characterized by progressive destruction of articular cartilage and peri-articular structures including bones, synovial, and associated fibrous joint tissues. Existing drug therapies can reduce pain associated
5 with osteoarthritis, but over time become only moderately effective. Each of the current standard of care therapies has variable risk/benefit considerations. Individuals can become refractory to specific drug treatments and/or are contraindicated for the treatments due to pre-existing or emergent cardiovascular and/or gastric intestinal conditions. Consequently, there remains a need for additional treatment options to treat
10 and alleviate pain from osteoarthritis.

Retinoids (including RAR agonists), are known to cause and/or exacerbate pain in animal models, demonstrate catabolic activity for cartilage, and induce osteoarthritis-like processes in animal models. Compounds which exhibit RAR antagonistic activity may provide an alternative treatment regime for patients suffering from osteoarthritis pain.

15 United States Patent 5,464,178 discloses compounds including the compound below:



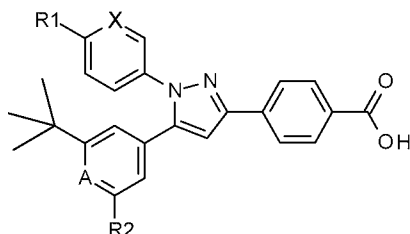
which is disclosed as being useful to treat pain associated with inflammation and arthritis. However the compounds are not described as exhibiting RAR gamma antagonism.

20 The present invention provides an alternative treatment for osteoarthritis, and in particular, an alternative treatment for the pain associated with osteoarthritis. The present invention may also address one or more deficiencies, such as, a reduction in the risks of undesired interactions with other drugs and the risk of pre-existing or emergent cardiovascular and/or gastric intestinal conditions under the current standard of care for
25 osteoarthritis treatment regimes. Further, compounds of the present invention selectively

-2-

bind to RAR γ and may therefore provide advantages over non-selective RAR antagonists, which can be accompanied by a broad spectrum of toxic side effects.

The present invention provides a compound having a Formula I below:



I

- 5 wherein: A is CH or N; X is CH or N; R1 is selected from: -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)N(R₃)₂, -C(O)R₄, and -NHSO₂CH₃; R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl, -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂; each R₃ is independently selected from: H and -CH₃; R₄ is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, -NH(CH₂)₃OH, and 4-methyl-1-piperazinyl; and provided that when one of A or X is N the other one of
- 10 A or X is CH; or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also provides of compounds of Formula I above, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein both A and X are CH. In another form A is N and X is CH. In still yet another form A is CH and X is N.

- The present invention also provides compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R1 is selected from -C(O)N(R₃)₂ or -C(O)R₄. In other
- 15 embodiments when R1 is selected from -C(O)N(R₃)₂ or -C(O)R₄; R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂; more preferably R2 is isopropyl, *tert*-butyl and -SCH(CH₃)₂. In another form, when R1 is selected from -C(O)N(R₃)₂ or -C(O)R₄, R2 is selected from: isopropyl, *tert*-butyl -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂; each R₃ is
- 20 independently H, or -CH₃, and R₄ is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl and 4-methyl-1-piperazinyl. In another form R1 is -C(O)N(R₃)₂, R2 is selected from: isopropyl, *tert*-butyl -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂; and R₃ is independently H, or -CH₃. In another form, R1 is -C(O)R₄; R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl, -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂; and R₄ is selected from 4-morpholinyl,
- 25 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, and 4-methyl-1-piperazinyl. More preferably R1 is -C(O)R₄; R2 is selected from: isopropyl, *tert*-butyl and -SCH(CH₃)₂; and R₄ is 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, and 4-methyl-1-piperazinyl, More

-3-

preferably R1 is -C(O)R4; R2 is selected from: isopropyl, *tert*-butyl and -SCH(CH₃)₂; and R4 is 4-morpholinyl or 4-methyl-1-piperazinyl. Still yet more preferably, R1 is -C(O)R4; R2 is *tert*-butyl; and R4 is 4-methyl-1-piperazinyl.

The present invention also provides compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein, R2 preferably is selected from: -C₃₋₄ alkyl, and -SCH(CH₃)₂. More preferably R2 is selected from: isopropyl, *tert*-butyl, and -SCH(CH₃)₂. Still more preferably the R2 is isopropyl or *tert*-butyl.

In one embodiment the present invention also provides compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R3 is -CH₃. In another embodiment the present invention provides compounds of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R3 is H.

The present invention provides compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R4 is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, and 4-methyl-1-piperazinyl or pharmaceutically acceptable salts thereof. More preferably, R4 is selected from: 1-piperidinyl, 4-morpholinyl, and 4-methyl-1-piperazinyl. More preferably R4 is 4-morpholinyl or 4-methyl-1-piperazinyl. Still more preferably R4 is 4-methyl-1-piperazinyl.

The present invention also provides compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is CH; R1 is selected from: -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)N(R3)₂, -C(O)R4, and -NHSO₂CH₃; R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl, -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂; each R3 is independently H or -CH₃; and R4 is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, -NH(CH₂)₃OH and 4-methyl-1-piperazinyl.

The present invention also provides compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is CH; X is CH; R1 is -C(O)N(R3)₂, or -C(O)R4; R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl, -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂; each R3 is independently H or -CH₃; and R4 is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, -NH(CH₂)₃OH and 4-methyl-1-piperazinyl; or pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also provides compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is CH; X is CH; R1 is -C(O)N(R3)₂, or -C(O)R4; R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl; each R3 is independently H or -CH₃; and R4 is selected

-4-

from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, -NH(CH₂)₃OH and 4-methyl-1-piperazinyl.

The present invention also provides compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is CH; X is N; R₁ is -C(O)N(R₃)₂ and R₂ is -C₃₋₄ alkyl; R₃ is H or -CH₃. Preferably R₂ is *tert*-butyl.

The present invention also provides compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein A is N; X is CH; R₁ is -SO₂CH₃ or -C(O)N(CH₃)₂; and R₂ is -C₃₋₄ alkyl. Preferably R₂ is *tert*-butyl.

A particularly preferred compound of the present invention is 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides a pharmaceutical composition that comprises a compound in any of the forms described above for Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

The present invention also provides a pharmaceutical composition that comprises a compound in any of the forms described above for Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent and one or more therapeutic agents.

The present invention provides a method of treating osteoarthritis in a patient in need of treatment. The method comprises administering an effective amount of a compound, in any of the forms described above for Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the patient.

The present invention also provides a method of treating osteoarthritis in a patient in need of treatment. The method comprises administering an effective amount of a pharmaceutical composition comprising a compound in any of the forms described above for Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the patient.

The present invention also provides a compound in any of the forms described above for Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in therapy.

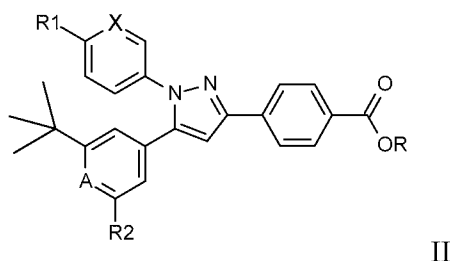
The present invention also provides a compound in any of the forms described above for Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of osteoarthritis, more particularly for the treatment of pain associated with osteoarthritis.

-5-

The present invention also provides a compound in any of the forms described above for Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the manufacture of a medicament. Preferably the medicament is for treating osteoarthritis. Still more preferably the medicament is for treating the pain associated with

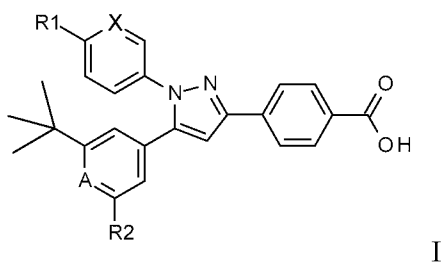
5 osteoarthritis.

The present invention also provides an intermediate according to Formula II



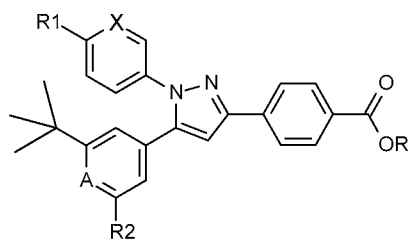
wherein: R is selected from C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl, and C₁₋₅ alkylphenyl; A is CH or N; X is CH or N; R₁ is selected from: -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)N(R₃)₂, -C(O)R₄, and -NHSO₂CH₃; R₂ is selected from: -C₃₋₄ alkyl, -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂; each R₃ is independently selected from: H and -CH₃; R₄ is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, -NH(CH₂)₃OH, and 4-methyl-1-piperazinyl; and provided that when one of A or X is N, the other one of A or X is CH.

The present invention also provides a process of preparing a compound of Formula I,



A is CH or N; X is CH or N; R₁ is selected from: -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)N(R₄)₂, -C(O)R₄, and -NHSO₂CH₃; R₂ is selected from: -C₃₋₄ alkyl, -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂; each R₃ is independently selected from: H, and -CH₃; R₄ is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, -NH(CH₂)₃OH, and 4-methyl-1-piperazinyl. The process comprising de-esterifying a compound of Formula II;

-6-



II

wherein R1-R4 are as described above and R is selected from: C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl, and C₁₋₅ alkylphenyl to provide a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 The present invention also provides a compound which is 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid in crystalline form characterized by an X-ray powder diffraction pattern obtained from a CuK α source ($\lambda=1.54056$ Å) which comprises peaks at: a) 5.4, 7.5, 14.6, and 19.9 $\pm$ 0.2 in 2 θ ; or b) 5.4, 7.5, 14.6, 16.0, 19.4, and 19.9 $\pm$ 0.2 in 2 θ ; or c) 5.4, 7.5, 14.6, 15.7, 16.0, 19.4, 19.9 and 22.1 $\pm$ 0.2 in 2 θ .

Figure 1 is a spectrogram of a representative XRD pattern for crystalline 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid. The XRD spectrogram was obtained as described below.

- 15 The term alkyl as used herein refers to a carbon substituent which can be a straight chain, e.g., -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃ or a branched chain, i.e., -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ or -CH₂CH(CH₃)₂.

Preferably for all the forms of the compounds described above, the alkyl chain for the R2 substituent group is a branched alkyl chain, preferably an isopropyl alkyl group or a *tert*-butyl group.

- 20 The term C₁₋₄ haloalkyl as used herein refers to a hydrocarbon substituent of one to four carbons where one or more of the hydrogens is replaced with a halogen. The haloalkyl can be a perhalo alkyl where all the hydrogen atoms are replaced with a halogen atom. Alternatively 1, 2, 3, or more hydrogens, can be replaced by a halogen. Further the halogens need not be attached to the same carbon atom.

- 25 A "patient" refers to a mammal, preferably a human.

The phrase "pharmaceutically-acceptable salt" refers to salts of the compounds of the invention considered to be acceptable for clinical and/or veterinary use.

-7-

Pharmaceutically acceptable salts and common methodology for preparing them are well known in the art. *See, e.g.*, P. Stahl, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977.

5 The terms and abbreviations used in the instant Schemes, Preparations, Examples and Procedures have their normal meanings unless otherwise designated.

As used herein, the following terms have the meanings indicated: "AcOH" refers to acetic acid, "ATRA" refers to all-trans retinoic acid; "BOP" refers to benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate; "CDI" refers to 1,1'-
10 carbonyldiimidazole; "CHAPS" refers to 3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propanesulfonate hydrate; "DCM" refers to dichloromethane; "DDQ" refers to 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone or 4,5-dichloro-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-diene-1,2-dicarbonitrile; "DMF" refers to dimethylformamide; "DMSO" refers to methyl sulfoxide; "DTT" refers to dithiothreitol; "EDCI" refers to 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-
15 ethylcarbodiimide hydrochloride; "EtOAc" refers to ethyl acetate; "EtOH" refers to ethanol; "FBS" refers to fetal bovine serum; "HEPES" refers to 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid; "HOBT" refers to 1-hydroxybenzotriazole hydrate; LC-ES/MS refers to liquid chromatography electrospray mass spectroscopy; "MeOH" refers to methanol; "MTBE" refers to methyl *t*-butyl ether; "PCPNiCl" refers to the reagent
20 wherein the phosphorous-carbon-phosphorous atoms are bound to the nickel in a pincer complex; "SPA" refers to scintillation proximity assay; "TFA" refers to trifluoroacetic acid; "THF" refers to tetrahydrofuran; and "TTNPB" refers to tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)-1-propenyl]benzoic acid.

The compounds of the present invention may be prepared by a variety of
25 procedures known in the art as well as the general procedures illustrated in Schemes 1 - 5 below. However, the following discussion is not intended to be limiting to the scope of the present invention in any way. For example, the specific synthetic steps for each of the routes described may be combined in different ways, or in conjunction with steps from different schemes, to prepare additional compounds of the present invention.

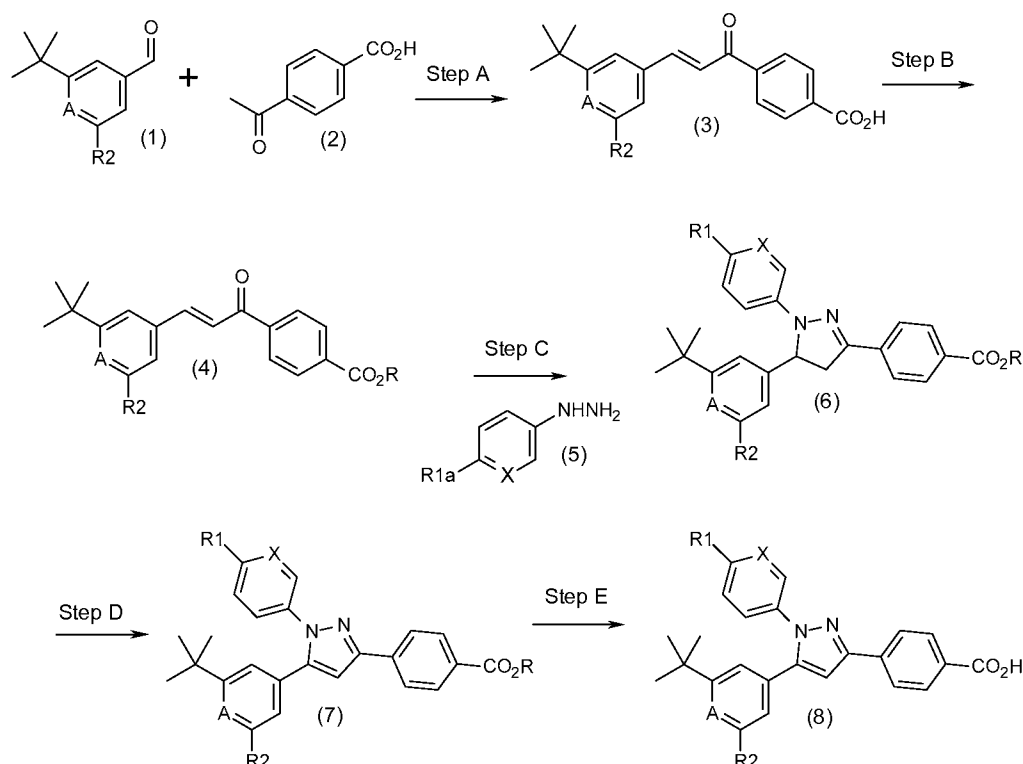
30 The reagents and starting materials are readily available to one of ordinary skill in the art or may be made by procedures which are selected from standard techniques of organic and heterocyclic chemistry, and the procedures described in the Examples below.

-8-

The substituents R1, R2, R3, A, and X are defined as previously indicated. Other variables are defined in the text accompanying the Schemes. Unless specified to the contrary, the naming of the following Preparations and Examples is done using the IUPAC naming feature in Symyx Draw® version 3.2 (Symyx Solutions, Inc.).

5

Scheme 1



Scheme 1 illustrates the synthesis of compounds of the invention as shown by formula (8).

In Step A, an aldehyde of formula (1) (A = CH or N) is condensed with 4-acetylbenzoic acid (2) to provide a propenyl benzoic acid of formula (3). The reaction proceeds in a mixture of EtOH and water at a temperature of 10 to 80 °C for 12 h to 2 days.

In Step B, propenyl benzoic acid (3) is esterified to a benzoate (4) using acid catalysis; preferably the benzoate is methyl benzoate prepared using methanesulfonic acid in MeOH at -10 to 50 °C for 4 to 24 h.

In Step C, benzoate (4) is reacted with a phenyl or pyridyl hydrazine of formula (5) (X = CH or N) to provide a dihydropyrazole of formula (6). Preferred conditions use

-9-

a mixture of 1-butanol and acetic acid at a temperature of 70 °C to the reflux temperature of the solvent for 8 to 24 h.

In Step D, dihydropyrazole (6) is oxidized to a pyrazole benzoate of formula (7). The literature provides a variety of options to the skilled artisan for such an oxidation.

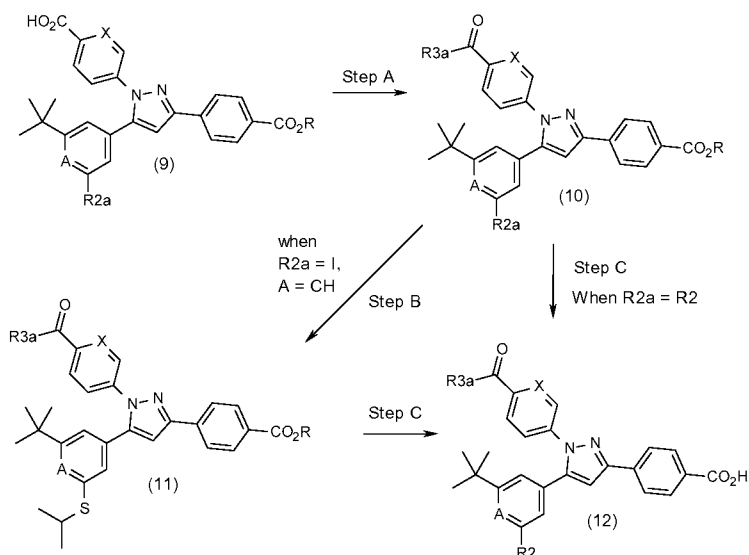
- 5 Preferred conditions make use of manganese (IV) oxide in a mixture of 1,2-dichloroethane and acetic acid at 50 °C to the reflux temperature of the solvent for 4 to 24 h. Other preferred conditions use DDQ in refluxing toluene.

- In Step E, pyrazole benzoate (7) is hydrolyzed to a pyrazole benzoic acid of formula (8) using an inorganic base, preferably lithium hydroxide in a mixture of
10 THF/MeOH or THF/MeOH/water for 4 to 24 h at 0 to 60 °C.

The benzaldehydes or pyridine-4-carboxaldehydes of formula (1) are commercially available or can be readily prepared by literature procedures. Likewise the phenyl and pyridyl hydrazines of formula (5) are commercially available or can be readily prepared.

15

Scheme 2



-10-

Scheme 2 illustrates an alternate means for making compounds of the invention (12) where R2a = I or R2, and R3a is N(R3)₂ or R4.

In Step A, a benzoic acid or a picolinic acid (9) is amidated to form a benzamide or pyridinecarboxamide of formula (10). There are a variety of coupling reagents and
5 reaction conditions available to the skilled artisan for making an amide from a carboxylic acid. Preferred conditions use BOP as a coupling reagent, in an inert solvent, such as DMF, with an organic base, such as diisopropylethylamine in the presence of the appropriate amine. Other preferred conditions use EDCI and HOBt in dichloromethane. Alternately, the carbonylimidazole is made *in situ* using CDI and then reacted with the
10 amine.

In Step B, when R2a = I and A = CH, the iodo *t*-butylphenyl (10) is transformed to the isopropylthiophenyl of formula (11). The reaction is performed in an inert solvent, such as DMF, using 1,2-diisopropylsulfane, in the presence of zinc and a nickel PCP pincer complex, such as [NiCl{C₆H₃-2,6-(OPPh₂)₂}] (*Tetrahedron Lett.* **2006**, 49, 5059).
15 The reaction proceeds at a temperature of 80 – 120 °C for 4 - 24 h.

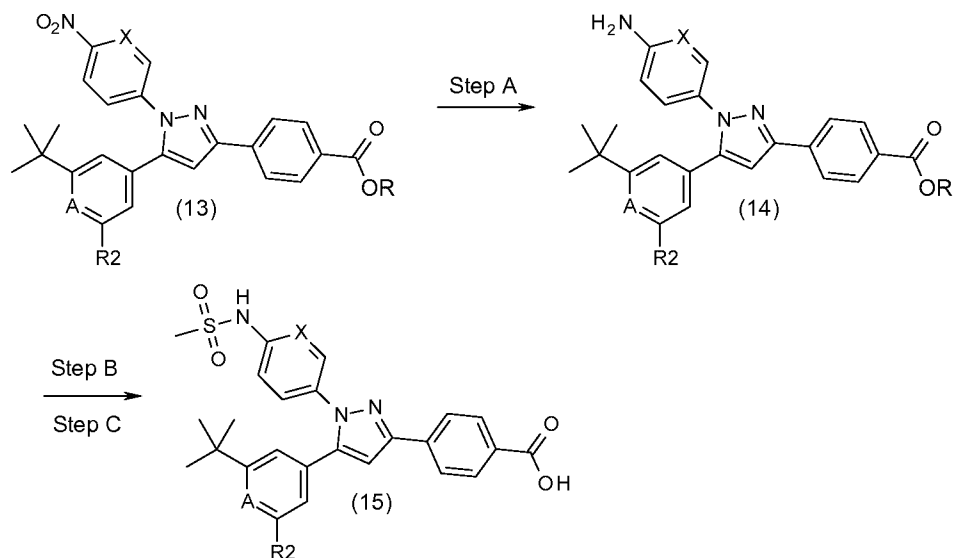
In Step C, the benzoate of formula (11) or (10) is hydrolyzed as previously described for Scheme 1, Step E.

The benzoic acid or picolinic acid (9) can be made by cyclizing the corresponding hydrazine with a methyl propenoyl benzoate (3) as described for Scheme 1, Step C.

20

-11-

Scheme 3



Scheme 3 illustrates further chemical modifications leading to compounds of the invention (15).

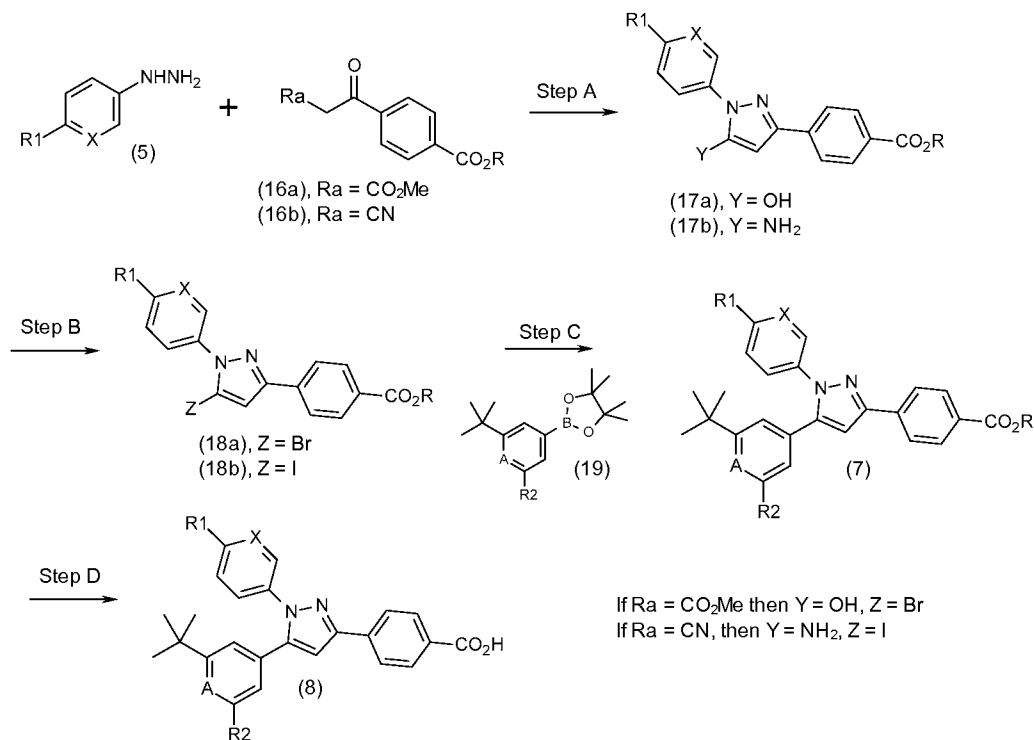
- 5 The nitrophenyl or 2-nitropyridyl (13) can be made by cyclizing the corresponding hydrazine with a propenoyl benzoate (4) as described for Scheme 1, Step C. 4-(Nitrophenyl)hydrazine and 5-hydrazinyl-2-nitro-pyridine are commercially available or can be made using chemistry known in the art. Alternatively, the aniline or 2-aminopyridine (14) can be obtained using other phenylhydrazine or hydrazinopyridine intermediates which are then transformed to the free amine by the skilled artisan. If
 10 necessary, appropriate protecting groups can be used.

- In Step A, a nitrophenyl or 2-nitropyridyl of formula (13) is reduced to the aniline or 2-aminopyridyl of formula (14). The reduction is performed in a solvent mixture of MeOH and water in the presence of iron and ammonium chloride. The reaction is heated
 15 at reflux temperature for 1 – 8 h.

Following the reduction, the resulting amine is sulfonylated in Step B using methanesulfonyl chloride in the presence of pyridine. Hydrolysis, Step C, is as previously described in Scheme 1, Step E.

-12-

Scheme 4



Scheme 4 illustrates an alternate route to constructing the pyrazole core, leading to compounds of the invention (8).

5 In Step A the phenyl or pyridyl hydrazine (5) is cyclized with 4-(2-methoxycarbonyl-acetyl)-benzoate (16a, Ra = CO₂Me) or with a 4-(2-cyanoacetyl)benzoate (16b, R = CN) to provide the hydroxypyrazole (17a, Y = OH) (*Synlett* **2004**, 795) or aminopyrazole (17b, Y = NH₂) respectively. The reaction proceeds in a protic solvent, such as MeOH (for the methyl benzoate), at the refluxing temperature of the solvent.

10 In Step B, the hydroxypyrazole (17a) and the aminopyrazole (17b) are transformed to the bromopyrazole (18a) and the iodopyrazole (18b), respectively. The bromopyrazole (18a) is formed using phosphorous tribromide in an inert solvent such as acetonitrile, at the refluxing temperature of the solvent. The iodopyrazole (18b) is formed by oxidative deamination of the aminopyrazole (17b) using an alkyl nitrite, such as isoamyl nitrite or *t*-butyl nitrite, in the presence of a suitable iodide source such as

-13-

copper(I) iodide with or without the addition of diiodomethane. The reaction takes place in an inert solvent, such as acetonitrile, at 60 – 85 °C over 1 to 12 h.

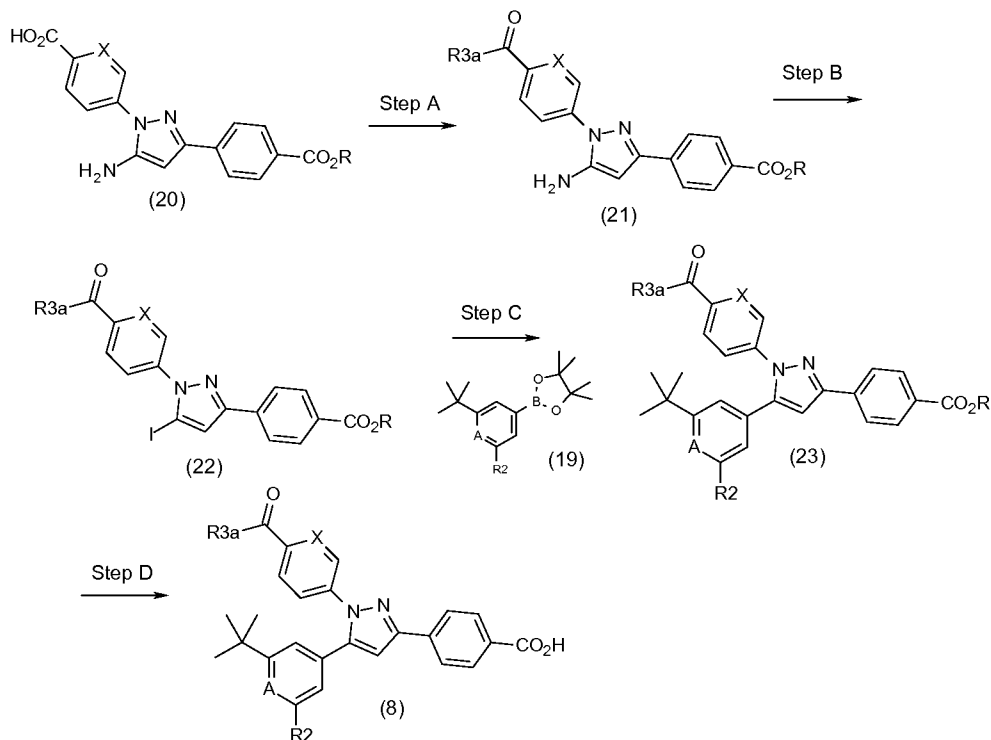
In Step C, a *tert*-butylphenyl or *tert*-pyridyl pyrazole of formula (7) is obtained using a cross-coupling reaction between the bromo or iodopyrazole (18a or 18b) and a phenyl or 4-pyridyl boronate ester (19). Although the boronate ester is shown, it will be known to one skilled in the art that the boronic acids can work equally as well in Suzuki reactions such as these. Furthermore, it is known to the skilled artisan that there are various reaction conditions and Pd catalysts that can be used in such a reaction. The preferred conditions when Z = Br (18a) use a palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), in an inert solvent such as THF, in the presence of an inorganic base such as aqueous sodium carbonate. The reaction proceeds over 2 – 24 h at about 50 to 65 °C. Preferred conditions when Z = I (18b) make use of bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride in a solvent mixture of THF/water in the presence of an inorganic base, such as potassium carbonate. The reaction proceeds over 2 – 24 h at about 60 °C to the reflux temperature of the solvent.

Hydrolysis, Step D, is as previously described in Scheme 1, Step E.

The boronate esters (19) or analogous boronic acids can be readily made using literature procedures or by adapting literature procedures (see for example *Org Syn* **2005**, 82, 126).

-14-

Scheme 5



Scheme 5 illustrates another synthetic route to making compounds of the invention (8) where $R3a$ is $N(R3)_2$ or $R4$.

5 In Step A, the aminopyrazole benzoic acid or picolinic acid (20) is acylated to form a benzamide or pyridinecarboxamide of formula (21). There are a variety of coupling reagents and reaction conditions available to the skilled artisan for making an amide from a carboxylic acid. Preferred conditions use CDI, in an inert solvent such as THF, to make the carbonylimidazole *in situ*. This is followed by reaction with a cyclic
 10 amine, such as, morpholine, thiomorpholine, piperidine, or 1-methylpiperazine at 45 to 70 °C.

In Step B, the aminopyrazole (21) is converted to the iodopyrazole (22) using a Sandmeyer reaction, as previously described for Scheme 4, Step B.

15 In Step C, the cross-coupling reaction between the iodopyrazole (22) and the phenyl or 4-pyridyl boronate ester (or boronic acid) proceeds essentially as previously described in Scheme 4, Step C, which is followed by hydrolysis in Step D.

-15-

Preparation 1

3,5-Di-*tert*-butylbenzaldehyde

Dissolve 1-bromo-3,5-di-*tert*-butylbenzene (5.00 g, 18.57 mmol) in THF (50 mL) under a nitrogen atmosphere. Cool to -78 °C. Slowly add *n*-butyllithium (2.5 M in
5 hexanes) (22.29 mL, 55.72 mmol) at -78 °C. Stir at -78 °C for about 30 min. Add DMF (4.31 mL, 55.72 mmol) dropwise. Warm the mixture to 0 °C and stir for 2.5 h. Pour aqueous NH₄Cl (30 mL) into the mixture. Extract with EtOAc (3 × 20 mL). Dry the combined organic portions over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Purify the residue using flash chromatography eluting with a gradient
10 of 0-10% EtOAc/petroleum ether to afford the title compound (2.96 g, 73%) as a white solid. LC-ES/MS *m/z* 219 [M+H]⁺.

Preparation 2

1-(Bromomethyl)-3-*tert*-butyl-5-iodo-benzene

Dissolve 1-*tert*-butyl-3-iodo-5-methylbenzene (1.14 g, 4.14 mmol) in carbon
15 tetrachloride (20 mL). Add benzoyl peroxide (0.04 g, 0.166 mmol). Heat the mixture to reflux, and add N-bromosuccinimide (1.47 g, 8.28 mmol). Stir the mixture overnight at reflux temperature. Pour the reaction into water (100 mL) and extract with dichloromethane (2 × 50 mL). Wash the combined organics with saturated NaHCO₃ (50 mL), dry over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure.
20 Purify the crude product by flash chromatography to afford 1-(bromomethyl)-3-*tert*-butyl-5-iodo-benzene as a mixture with 1-*tert*-butyl-3-(dibromomethyl)-5-iodobenzene (1.24 g) (about 1.5/1 ratio of mono-bromo/dibromo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.30 (m, 9H), 1.31-1.32 (m, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.53 (s, 0.43H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (s, 0.43H), 7.56 (s, 1H), 7.62-7.65 (m, 1.49H), 7.74 (s, 0.56H).

25

Preparation 3

3-*tert*-Butyl-5-iodo-benzaldehyde

Dissolve 1-(bromomethyl)-3-*tert*-butyl-5-iodo-benzene (3.80 g, 10.76 mmol) in dimethyl sulfoxide (20 mL). Heat to 100 °C and stir 4 h. Cool the reaction to room temperature. Partition the mixture between water (40 mL) and EtOAc (40 mL). Dry the
30 organic portion over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Purify by flash chromatography (Biotage® system, 80 g cartridge) with a gradient of 0-5% EtOAc/petroleum ether to afford the title compound (1.90 g, 61%). ¹H

-16-

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 9H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

Preparation 4

3-Bromo-5-*tert*-butylphenol

5 Under a nitrogen atmosphere dissolve 1,3-dibromo-5-*tert*-butylbenzene (10.00 g, 34.25 mmol) in THF (30 mL). Cool to -78 °C. Slowly add *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes) (14.38 mL, 35.96 mmol) at -78 °C. Stir the resulting mixture for 30 min at -78 °C. Add trimethoxyborane (4.88 mL, 42.81 mmol) over 10 min. Warm to room temperature and stir for 1 h. Cool the mixture to 0 °C. Add AcOH (13.74 mL, 239.72 mmol) and stir for 10 min. Slowly add hydrogen peroxide (4.11 mL, 134.93 mmol) and water (0.718 mL) and stir 3 h. Add water (5 mL) and extract with EtOAc. Wash the combined organic portions with brine. Purify the crude material by flash chromatography, eluting with petroleum ether/EtOAc (10:1) to afford the title compound (6.46 g, 82%). LC-ES/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 227/229 [M-H]⁻.

15 Preparation 5

1-Bromo-3-*tert*-butyl-5-isopropoxy-benzene

Dissolve 3-bromo-5-*tert*-butylphenol (2.00 g, 8.73 mmol) and 2-bromopropane (1.27 mL, 13.09 mmol) in DMF (10 mL). Add potassium carbonate (3.62 g, 26.19 mmol). Heat to 50 °C and stir 2 h. Dilute with EtOAc (100 mL) and wash the reaction mixture with water (3 × 20 mL). Dry and concentrate the organic portion under reduced pressure. Purify the crude mixture by flash chromatography, eluting with petroleum ether to afford the title compound (2.00 g, 85%) as a clear liquid. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz) δ 1.28 (s, 9H), 1.32-1.36 (d, 6H), 4.47-4.52 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.06-7.08 (t, 1H).

Preparation 6

25 3-*tert*-Butyl-5-isopropoxy-benzaldehyde

Dissolve 1-bromo-3-*tert*-butyl-5-isopropoxybenzene (2.00 g, 7.38 mmol) in THF (50 mL) under an atmosphere of nitrogen. Cool the solution to -78 °C. Add *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes) (8.85 mL, 22.12 mmol) at -78 °C slowly to keep the temperature below -70 °C. Stir the mixture for 30 min at -78 °C. Add DMF (1.71 mL, 22.12 mmol) dropwise into the mixture at -78 °C. Warm the mixture to 0 °C and stir 2.5 h. Quench the reaction with aqueous NH₄Cl. Extract with EtOAc and dry the combined organics over Na₂SO₄; filter; and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting

-17-

residue by flash chromatography on silica, eluting with a gradient of about 0-10% EtOAc/petroleum ether to afford the title compound (1.35 g, 83%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.34 (s, 9H), 1.35-1.37 (t, 6H), 4.59-4.67 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.45-7.46 (t, 1H), 9.95 (s, 1H).

5

Preparation 7

4-[(E)-3-(3,5-di-*tert*-Butylphenyl)prop-2-enoyl]benzoic acid

Dissolve 4-acetylbenzoic acid (15.00 g, 91.37 mmol) in ethanol (80 mL), and water (40 mL). Add sodium hydroxide (3.65 g, 91.26 mmol). Stir the mixture at room temperature for 30 min. Add 3,5-di-*tert*-butylbenzaldehyde (20.00 g, 91.60 mmol). Stir the mixture at room temperature for 2 days. Quench the reaction with 2 N HCl (10 mL). Adjust to about pH = 2 with 2 N HCl (20 mL). Filter the resulting white solid, washing with ethanol (100 mL). Dry the solid under reduced pressure to afford the title compound (18.30 g, 55%) as a white solid. LC-ES/MS m/z 365 [M+H]⁺.

15 Prepare the intermediates in Table 1 below, by essentially following the procedure as described in Preparation 7, using the appropriate benzaldehyde with 4-acetylbenzoic acid and 1.05 – 1.1 eq of solid NaOH or 5 N NaOH. Filter the solids upon acidification, washing with petroleum ether.

Table 1

Prep	Structure and Chemical Name	LC-ES/MS m/z or NMR
8	4-[(E)-3-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-iodo-phenyl)prop-2-enoyl]benzoic acid	435 [M+H] ⁺
9*	4-[(E)-3-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-isopropoxy-phenyl)prop-2-enoyl]benzoic acid	¹ H NMR (300 HMz, CDCl ₃ ,) consistent

* 5/1 ratio of EtOH/water.

20

Preparation 10

Methyl-4-[(E)-3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)prop-2-enoyl]benzoate

Dissolve 4-[(E)-3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)prop-2-enoyl]benzoic acid (2.30 g, 6.31 mmol) in methanol (250 mL) and cool to 0 °C. Add methanesulfonic acid (4.14 mL, 63.10 mmol) at 0 °C. Stir the mixture overnight, allowing to warm to room temperature.

-18-

Concentrate the mixture under reduced pressure. Add EtOAc (100 mL) to the mixture. Wash the organics with aqueous NaHCO₃ (50 mL). Dry the organic layer over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography eluting with a gradient of 0-10% EtOAc/petroleum ether to afford the title compound (1.90 g, 80%) as a white solid. LC-ES/MS m/z 379 [M+H]⁺.

Prepare the intermediates in Table 2 below, by essentially following the procedure as described in Preparation 10, using the appropriate propenoylbenzoic acid.

Table 2

Prep	Structure and Chemical Name	LC-ES/MS m/z or NMR
11	Methyl 4-[(E)-3-(3- <i>tert</i> -butyl-5-iodo-phenyl)prop-2-enoyl]benzoate	449 [M+H] ⁺
12	Methyl 4-[(E)-3-(3- <i>tert</i> -butyl-5-isopropoxy-phenyl)prop-2-enoyl]benzoate	¹ H NMR (300 HMz, CDCl ₃ ,) consistent

10

Preparation 13

2-Methylsulfanyl-5-nitro-pyridine

Dissolve 2-chloro-5-nitropyridine (2.20 g, 13.88 mmol) and triethylamine (3.00 mL, 21.52 mmol) in methanol (20 mL). Add sodium methyl mercaptide (1.00 g, 14.27 mmol) in methanol (10 mL) at room temperature and stir for 2 h. Concentrate the reaction solution under reduced pressure. Add 10% aqueous K₂CO₃ to the resulting residue. Extract the mixture with dichloromethane 3 times. Dry the combined organic portions over Na₂SO₄, filter, and concentrate under reduced pressure to afford the title compound (2.3 g, 13.51 mmol, 97%) as a yellow solid. LC-ES/MS m/z 171 [M+H]⁺.

20

Preparation 14

2-Methylsulfonyl-5-nitro-pyridine

Dissolve 2-(methylthio)-5-nitropyridine (2.30 g, 13.51 mmol) in acetone (20 mL). Add 2 N sulfuric acid (25 mL, 50.00 mmol) dropwise. Add KMnO₄ (3.00 g, 18.98 mmol) in water (50 mL) dropwise to the resulting slurry. Stir the mixture at room temperature overnight. Filter the solid. Stir the solid with a warm mixture of EtOH/MeOH (10:1).

-19-

Filter the resulting heterogeneous mixture through 2 cm of silica to remove the insoluble salt. Concentrate the filtrate to afford the title compound (1.80 g, 66%) as a pale yellow solid. LC-ES/MS m/z 203 $[M+H]^+$.

Preparation 15

5 6-Methylsulfonylpyridin-3-amine

Dissolve 2-(methylsulfonyl)-5-nitropyridine (1.80 g, 8.90 mmol) in water (25 mL) and methanol (25 mL). Add iron (1.49 g, 26.68 mmol), and ammonium chloride (2.86 g, 53.47 mmol). Stir for 1 h at reflux temperature. Filter the mixture, washing with EtOAc. Extract the filtrate with EtOAc. Dry the organic portion over $MgSO_4$; filter; collect the
10 filtrate; and concentrate the filtrate under reduced pressure to afford the title compound (1.40 g, 91%). LC-ES/MS m/z 173 $[M+H]^+$.

Preparation 16

(6-Methylsulfonyl-3-pyridyl)hydrazine hydrochloride

Dissolve 6-(methylsulfonyl)pyridin-3-amine (0.50 g, 2.90 mmol) in concentrated
15 hydrochloric acid (6 mL). Add sodium nitrite (0.24 g, 3.48 mmol) in water (10 mL) dropwise slowly at -10 to -15 °C. Stir the mixture for 2 h at -10 to -15 °C. Add tin dichloride (2.20 g, 11.60 mmol) in concentrated hydrochloric acid (15 mL) dropwise at -5 °C. Stir the mixture 1 h at -5 °C. Filter the resulting yellow solid washing with diethyl ether to afford the title compound (0.270 g, 42%) as a yellow solid. LC-ES/MS m/z 188
20 $[M+H]^+$.

Preparation 17

4-Amino-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide

Dissolve 4-acetamidobenzene-1-sulfonyl chloride (1.13 g, 4.84 mmol) in THF (20 mL). Add dimethylamine (2 M in THF, 10 mL, 20.00 mmol) slowly with stirring. Stir
25 the mixture overnight. Concentrate the mixture under reduced pressure. Dissolve the residue in EtOAc (50 mL). Wash the organic portion with 2 N NaOH and brine. Dry over Na_2SO_4 ; filter; collect the filtrate; and concentrate to dryness. Dissolve the resulting oil in ethanol. Add concentrated hydrochloric acid (10 mL, 116.43 mmol). Heat the mixture to reflux and stir 4 h. Concentrate the material under reduced pressure. Dissolve
30 the residue in EtOAc (50 mL) and water (50 mL). Adjust to about pH = 10 with 2 N NaOH. Wash the organic layer with brine; dry over Na_2SO_4 ; filter; collect the filtrate;

-20-

and concentrate the filtrate to dryness to afford the title compound (0.85 g, 88%). LC-ES/MS m/z 201 $[M+H]^+$.

Preparation 18

4-Hydrazino-N,N-dimethyl-benzenesulfonamide hydrochloride

- 5 Dissolve 4-amino-N,N-dimethylbenzenesulfonamide (200 mg, 0.999 mmol) in concentrated hydrochloric acid (4 mL). Cool to 0 °C. Add sodium nitrite (80 mg, 1.16 mmol) in water (0.4 mL) dropwise at 0 °C. Stir the mixture at 0 °C for 1 h. Add a solution of tin dichloride (760 mg, 4.01 mmol) in concentrated HCl (0.8 mL) dropwise to the mixture at 0 °C. Stir the mixture at 0 °C for 1 h. Adjust the solution to about pH = 10
- 10 with 2 N NaOH. Extract the mixture with EtOAc. Concentrate the organic portion under reduced pressure. Add 2 N HCl (5 mL, 10.00 mmol) and stir the mixture for 1 h. Concentrate the solution under reduced pressure to afford the title compound (180 mg). Use the crude product directly in the next step without further purification. LC-ES/MS m/z 216 $[M+H]^+$.

15 Preparation 19

4-[3-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-5-(4-methoxycarbonylphenyl)-3,4-dihydropyrazol-2-yl]benzoic acid

- Dissolve (E)-methyl 4-(3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)acryloyl)benzoate (1.00 g, 2.64 mmol), and 4-hydrazinylbenzoic acid (0.64 g, 4.23 mmol) in 1-butanol (100 mL). Add
- 20 acetic acid (58 mL) and heat to 120 °C for 20 h. Concentrate the mixture under reduced pressure. Wash the solid with MeOH (3 × 10 mL) to afford the title compound (1.02 g, 75%) as a white solid.

- Prepare the intermediates in Table 3 below, by essentially following the procedure as described in Preparation 19, using the appropriate hydrazine (1.6 – 2 eq) and the
- 25 appropriate methyl benzoate in a solvent system of 1-butanol/AcOH varying from a ratio of 5/4 to 10/3 except where noted.

-21-

Table 3

Prep	Structure and Chemical Name	LC-ES/MS <i>m/z</i>
20	4-[3-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-iodo-phenyl)-5-(4-methoxycarbonylphenyl)-3,4-dihydropyrazol-2-yl]benzoic acid	583 [M+H] ⁺
21 [*]	4-[3-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-isopropoxy-phenyl)-5-(4-methoxycarbonylphenyl)-3,4-dihydropyrazol-2-yl]benzoic acid	515 [M+H] ⁺
22 ^{**}	Methyl 4-[3-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-(6-methylsulfonyl-3-pyridyl)-3,4-dihydropyrazol-5-yl]benzoate	548.5 [M+H] ⁺
23	Methyl 4-[3-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-2-[4-(dimethylsulfamoyl)phenyl]-3,4-dihydropyrazol-5-yl]benzoate	598 [M+Na] ⁺

^{*}Use 1-butanol/AcOH ratio of 1/3. Purify by preparatory TLC eluting with 2:1 petroleum ether/EtOAc.

^{**}Use 4 eq of 5-hydrazinyl-2-(methylsulfonyl)pyridine.

5

Preparation 24

5-Bromopyridine-2-carboxylic acid

Add 5-bromopicolinonitrile (1 g, 5.46 mmol) to concentrated HCl (13.4 mL, 139.66 mmol) in a round bottomed flask. Heat the mixture to reflux with stirring overnight. Cool the mixture to room temperature. Filter the resulting white solid, washing with water. Dry the solid under reduced pressure to give 5-bromopyridine-2-carboxylic acid (0.707 g, 64%) as a white solid. LC-ES/MS *m/z* 202 [M+H]⁺.

10

Preparation 25

5-Bromo-N,N-dimethyl-pyridine-2-carboxamide

Add 5-bromopyridine-2-carboxylic acid (0.71 g, 3.50 mmol) to a solution of dimethylamine hydrochloride (0.32 g, 3.92 mmol), EDCI (0.77 g, 4.02 mmol), HOBT (0.35 g, 2.29 mmol), and triethylamine (1.47 mL, 10.55 mmol) in DMF (10 mL). Stir the mixture for 40 h at room temperature. Concentrate the mixture under reduced

15

-22-

pressure. Dissolve the residue in dichloromethane (20 mL) and water (5 mL). Wash the mixture with aqueous NaHCO₃ (2 × 10 mL). Dry the combined organics over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash chromatography, eluting with a gradient of 0-60% EtOAc/petroleum ether over 20 min, to afford the title compound (0.67 g, 84%). LC-ES/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 229/231 [M+H]⁺.

Preparation 26

tert-Butyl N-[[6-(dimethylcarbamoyl)-3-pyridyl]amino]carbamate

Dissolve *tert*-butyl carbazate (2.18 g, 16.49 mmol), 5-bromo-N,N-dimethyl-pyridine-2-carboxamide (3.44 g, 15.02 mmol), Pd(OAc)₂ (340 mg, 1.50 mmol), sodium *t*-butoxide (2.05 g, 21.01 mmol), and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (0.89 g, 1.51 mmol), in toluene (50 mL). Purge the reaction vessel 3 times with nitrogen. Heat the mixture to 85 °C and stir for 6 h. Filter the material through diatomaceous earth, washing with EtOAc (60 mL). Concentrate the mixture under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash chromatography, eluting with a gradient of 0-15% MeOH/DCM over 30 min to afford the title compound (0.42 g, 10%). LC-ES/MS m/z 281[M+H]⁺.

Preparation 27

Methyl 4-[3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-2-[6-(dimethylcarbamoyl)-3-pyridyl]-3,4-dihydropyrazol-5-yl]benzoate

Dissolve di-*tert*-butyl N-[[6-(dimethylcarbamoyl)-3-pyridyl]amino]carbamate (420 mg, 1.50 mmol) in DCM (20 mL). Add TFA (5 mL) in a single portion with stirring. Stir at room temperature for 2 h. Concentrate the mixture under reduced pressure to afford an oil. Dissolve the oil in 1-butanol (20 mL) and AcOH (5 mL). Add methyl 4-[(E)-3-(3,5-ditert-butylphenyl)prop-2-enoyl]benzoate (600 mg, 1.59 mmol) to the reaction mixture. Purge the reaction vessel 3 times with nitrogen. Heat the mixture to 120 °C and stir for 10 h. Concentrate the mixture under reduced pressure. Purify the resulting residue by preparatory TLC, eluting with 1:1 DCM/EtOAc to afford the title compound (85 mg, 11%). LC-ES/MS m/z 541 [M+H]⁺.

-23-

Preparation 28

Methyl 4-[3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-2-(4-nitrophenyl)-3,4-dihydropyrazol-5-yl]benzoate

Dissolve methyl 4-[(E)-3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)prop-2-enoyl]benzoate (200 mg, 0.528 mmol) and (4-nitrophenyl)hydrazine (90 mg, 0.588 mmol) in MeOH (4 mL). Add methanesulfonic acid (0.14 mL, 2.08 mmoles). Heat the solution to 120 °C with microwave irradiation for 30 min. Quench the reaction with aqueous Na₂CO₃ (0.2 mL). Filter the resulting solid, washing the solid with MeOH to afford the title compound (270 mg, quantitative) as a yellow solid. LC-ES/MS *m/z* 514 [M+H]⁺.

10

Preparation 29

4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid
Dissolve 4-[3-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-5-(4-methoxycarbonylphenyl)-3,4-dihydropyrazol-2-yl]benzoic acid (1.02 g, 1.99 mmol) in 1,2-dichloroethane (20 mL). Add acetic acid (77 mL) and manganese (IV) oxide (4.84 g, 55.71 mmol). Heat the mixture to 70 °C and stir overnight. Filter the mixture, washing with dichloromethane. Concentrate the mixture under reduced pressure. Purify the crude product using flash chromatography, eluting with 1:1 dichloromethane:petroleum ether to afford the title compound (1.01 g, 99%) as a white solid. LC-ES/MS *m/z* 511 [M+H]⁺.

15

Preparation 30

20 Methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(piperidine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

Dissolve piperidine (0.029 g, 0.353 mmoles) in DMF (6 mL). Add 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid (0.120 g, 0.235 mmol) and diisopropylethylamine (0.05 mL, 0.282 mmol). Stir the mixture for about 10 min. Add BOP (0.124 g, 0.282 mmol) and stir the mixture for about 3 h at room temperature. Add water (3 mL) and extract with EtOAc (10 mL). Dry the organic layer over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate the filtrate to dryness under reduced pressure. Purify the crude product by preparatory TLC, eluting with 4:1 petroleum ether/EtOAc to afford the title compound (0.108 g, 80%). LC-ES/MS *m/z* 578 [M+H]⁺.

25

30

-24-

Prepare the intermediates in Table 4 below, by essentially following the procedure as described in Preparation 30, using the appropriate amine. For example, in Preparation 31 use ammonia (2.0 M solution in methanol).

Table 4

Prep	Structure and Chemical Name	LC-ES/MS m/z
31	Methyl 4-[1-(4-carbamoylphenyl)-5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate	508 [M-H] ⁻
32	Methyl 4-[5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	538 [M+H] ⁺
33	Methyl 4-[5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(3-hydroxypropylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	568 [M+H] ⁺
34	Methyl 4-[5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(thiomorpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	no data
35	Methyl 4-[5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	580 [M+H] ⁺
36	Methyl 4-[5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	593 [M+H] ⁺

5

Preparation 37

4-[5-(3-*tert*-Butyl-5-iodo-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid

Dissolve 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-iodo-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid (1.34 g, 2.30 mmol) in 1,2-dichloroethane (50 mL). Add AcOH (10 mL) and manganese (IV) oxide (5.60 g, 64.42 mmol). Stir the mixture overnight at room temperature. Filter the mixture, washing with DCM. Concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the crude material by flash chromatography, eluting with a gradient of 3-25% EtOAc/petroleum ether to afford the title compound (0.98 g, 73%).

LC-ES/MS m/z 581 [M+H]⁺.

15

-25-

Preparation 38

Methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-iodo-phenyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

Dissolve 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-iodo-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid (1.40 g, 2.41 mmol), dimethylamine hydrochloride (0.43 g, 5.31 mmol), EDCI (1.16 g, 6.03 mmol), and HOBT (0.92 g, 6.03 mmol) in DCM (20 mL). Stir at room temperature overnight. Quench the reaction with aqueous NaHCO₃ (10 mL). Extract with DCM (20 mL). Wash the combined organic portion with aqueous NaHCO₃ (2 × 10 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash chromatography on silica (Biotage® system, 40 g cartridge @ 25 mL/min) with a gradient of 0-60% EtOAc/petroleum ether over 40 min to afford the title compound (1.20 g, 82%). LC-ES/MS m/z 608 [M+H]⁺.

Preparation 39

Methyl-4-[5-(3-*tert*-butyl-5-iodo-phenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

Prepare the title compound, by essentially following the procedure as described in Preparation 38, using 1-methylpiperazine with 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-iodo-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid. LC-ES/MS m/z 663 [M+H]⁺.

Preparation 40

Methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

Dissolve methyl 4-(5-(3-*tert*-butyl-5-iodophenyl)-1-(4-(dimethylcarbamoyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)benzoate (0.28 g, 0.461 mmol) and 1,2-diisopropylsulfane (0.037 mL, 0.232 mmol) in dry DMF (2 mL). Add zinc (0.03 g, 0.454 mmol), and (SP-4-30-[2,6-bis[(dimethylphosphino-κP)oxy]phenyl-κC]chloro-nickel ((PCP)NiCl) (0.01 g, 0.017 mmol) (reagent prepared according to *Tetrahedron Lett.* **2006**, 49, 5059). Purge the reaction vessel 3 times with nitrogen. Heat the mixture at 110 °C with stirring for 4 h. Quench the mixture with water (20 mL) and extract with EtOAc (3 × 20 mL). Wash the combined extracts with brine (2 × 10 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate. Purify the crude mixture by flash chromatography on silica (Biotage® system, 20 g cartridge @ 25 mL/min) eluting with a gradient of 0-20% EtOAc/petroleum ether over 30 min to give a mixture of methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-

-26-

(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate and starting material (methyl 4-(5-(3-tert-butyl-5-iodophenyl)-1-(4-(dimethylcarbamoyl)phenyl)-1H-pyrazol-3-yl)benzoate) as a white solid (210 mg). Dissolve the mixture (210 mg) in dry DMF (2 mL). Add 1,2-diisopropylsulfane (0.037 mL, 0.232 mmol), zinc (0.03 g, 0.454 mmol), and (PCP)NiCl
5 (0.01 g, 0.017 mmol). Purge the reaction vessel 3 times with nitrogen. Heat the mixture at 110 °C and stir overnight. Quench the mixture with water (20 mL) and extract with EtOAc (3 × 20 mL). Wash the combined extracts with brine (2 × 10 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate under reduced pressure. Purify the crude mixture by flash chromatography on silica (Biotage® system, 20 g cartridge @ 25 mL/min) eluting with a
10 gradient of 0-20% EtOAc/petroleum ether over 30 min to afford 190 mg of crude material. Purify the crude product by preparatory HPLC (Spring Column™ C18, 250 × 250 mm, 10 µm particle, eluting with a gradient of 75-100% acetonitrile with 0.05% TFA in water) to afford the title compound (0.10 g, 39%) as an oil. LC-MS m/z 556 [M+H]⁺.

Preparation 41

15 Methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

Prepare the title compound, by essentially following the procedure as described in Preparation 40, using diisopropylsulfane and methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-iodo-phenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate. LC-ES/MS m/z 611
20 [M+H]⁺.

Preparation 42

4-[5-(3-*tert*-Butyl-5-isopropoxy-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid

Dissolve 4-[3-(3-*tert*-butyl-5-isopropoxy-phenyl)-5-(4-methoxycarbonylphenyl)-3,4-dihydropyrazol-2-yl]benzoic acid (0.50 g, 0.971 mmol) in toluene (10 mL). Add DDQ (0.44 g, 1.94 mmol) and heat the mixture to reflux with stirring for 2 h. Concentrate the reaction under reduced pressure. Purify the residue by preparatory TLC, eluting with 30:1 dichloromethane/MeOH to afford the title compound (0.47 g, 94%). LC-ES/MS m/z 513 [M+H]⁺.

30 Prepare the intermediates in Table 5 below, by essentially following the procedure as described in Preparation 42, using the appropriate dihydropyrazole. Purify the crude products using preparatory TLC, eluting with petroleum ether/EtOAc.

Table 5

Prep	Structure and Chemical Name	LC-ES/MS <i>m/z</i>
43	Methyl 4-[5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-(6-methylsulfonyl-3-pyridyl)pyrazol-3-yl]benzoate	546 [M+H] ⁺
44	Methyl 4-[5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[6-(dimethylcarbamoyl)-3-pyridyl]pyrazol-3-yl]benzoate	539 [M+H] ⁺
45	Methyl 4-[5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)pyrazol-3-yl]benzoate	512 [M+H] ⁺
46	Methyl 4-[5-(3,5-di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(dimethylsulfamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	574 [M+H] ⁺

Preparation 47

Methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropoxy-phenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

- 5 Dissolve 1-methylpiperazine (70 mg, 0.702 mmol) and 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropoxy-phenyl)-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid (180 mg, 0.351 mmol) in dichloromethane (10 mL). Add 1-hydroxybenzotriazole (118 mg, 0.878 mmol) and EDCI (168 mg, 0.878 mmol). Stir the mixture 3 h at room temperature. Add water (3 mL) and aqueous NaHCO₃ (10 mL) and extract with EtOAc (3 × 10 mL). Dry
- 10 the combined organics over Na₂SO₄, filter, and concentrate to dryness. Purify the resulting residue by preparatory TLC, eluting with 10:1 DCM/MeOH to afford the title compound (140 mg, 67%). LC-ES/MS *m/z* 595 [M+H]⁺.

Preparation 48

Methyl 4-[1-(4-aminophenyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate

- 15 Dissolve methyl 4-(5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)benzoate (230 mg, 0.450 mmol) in MeOH (8 mL) and water (8 mL). Add iron (80 mg, 1.430 mmol) and ammonium chloride (120 mg, 2.240 mmol) in a single portion. Heat the mixture to reflux and stir 2 h. Filter the mixture, washing with EtOAc. Extract the mixture 3 times with EtOAc. Dry the combined organic portions over Na₂SO₄, filter, and
- 20 concentrate under reduced pressure to afford the title compound (210 mg, 97%). LC-ES/MS *m/z* 482 [M+H]⁺.

-28-

Preparation 49

Methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(methanesulfonamido)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

Dissolve methyl 4-[1-(4-aminophenyl)-5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate (210 mg, 0.436 mmol) in DCM (10 mL). Add pyridine (0.04 mL, 0.495 mmol) and stir for 5 min. Add methanesulfonyl chloride (0.04 mL, 0.517 mmol) in a single portion and stir overnight. Quench the reaction with aqueous Na₂CO₃. Extract the mixture 3 times with EtOAc. Dry the combined organic portion over Na₂SO₄, filter, and concentrate to dryness under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash chromatography (Biotage® system, 20 g cartridge @ 25 mL/min) eluting with a gradient of 8-60% EtOAc/petroleum ether to afford the title compound (230 mg, 94%). LC-ES/MS *m/z* 560 [M+H]⁺.

Preparation 50

2-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

Bubble nitrogen through DMF (150 mL) for about 15 min prior to adding the reagents. Then dissolve 1-bromo-3,5-di-*tert*-butylbenzene (20.93 g, 77.74 mmol), bis(pinacolato)diboron (22.70 g, 89.40 mmol), and (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II) chloride (3.17 g, 3.89 mmol) in the DMF. Stir for 10 min. Add potassium acetate (22.89 g, 233.23 mmol) and bubble argon through the solution for 7 min. Heat the reaction to 85 °C with stirring for 24 h. Dilute the reaction with water (1.5 L). Collect the resulting brown precipitate by vacuum filtration and washing with water. Dissolve the residue in dichloromethane. Dry this solution over sodium sulfate, filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Triturate the resulting solids with hot hexanes (400 mL) and filter, washing with hexanes. Concentrate the filtrate to a volume of approximately 300 mL. Place the solution in a freezer overnight. Collect the solid by vacuum filtration and rinsing with cold hexanes. Concentrate the filtrate under reduced pressure to a volume of 150 mL. Cool this mixture in the freezer for about 1.5 h. Collect the resulting solids by vacuum filtration and rinse with cold hexanes. Combine the 2 crops and dry under high vacuum to afford the title compound (21.85 g, 89%) as a light tan crystalline solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (s, 12H), 1.33 (s, 18H), 7.53 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H).

-29-

Preparation 50A: Alternate Procedure

2-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

Charge a reactor with 1-bromo-3,5-di-*tert*-butylbenzene (182.0 g, 1.115 mol), bis (pinacolato)diboron (197.4 g, 1.281 mol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] palladium(II) chloride (27.6 g, 0.056 mol), potassium acetate (199.0 g, 3.347 mol) and DMF (1.2 L). Heat the resulting solution to 85 °C for 5 h. Cool the reaction mixture to 25 °C and add water (6 L) to form a brown precipitate. Filter and wash the solid with water. Collect the solid. Dissolve the solid in DCM (1.82 L), dry over Na₂SO₄, filter; collect the filtrate; and evaporate the solvent. Triturate the residue with hot hexane (3.2 L) and filter to remove the catalyst. Concentrate the filtrate to approximately 1.8 L. Cool this solution to 15 °C and stir for 48 h. Filter to collect the solid and dry in the open air to provide the title compound (150.0 g, 70%). LC-ES/MS *m/z* 317 [M+H]⁺.

Preparation 51

3-*tert*-Butyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

Dissolve 3-bromo-5-*tert*-butylphenol (2.29 g, 10.00 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane (3.046 g, 12.0 mmol), (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II) chloride (0.820 g, 1.00 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.560 g, 1.00 mmol), and potassium acetate (2.94 g, 30.00 mmol) in 1,4-dioxane (80 mL). Purge the reaction vessel 3 times with nitrogen. Heat the mixture to 80 °C and stir overnight. Filter the mixture through diatomaceous earth, rinsing the solid cake with EtOAc. Concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the crude mixture by flash chromatography on silica (ISCO® system, 20 g cartridge @ 25 mL/min) eluting with a gradient of 0-20% EtOAc/petroleum ether over 30 min to afford the title compound (2.26 g; 82%). LC-ES/MS *m/z* 275 [M-H]⁻.

Preparation 52

2-(3-*tert*-Butyl-5-isopropoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane

Dissolve 3-*tert*-butyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (200 mg, 0.724 mmol), and 2-bromopropane (178 mg, 1.448 mmol) in DMF (3 mL). Add potassium carbonate (300 mg, 2.149 mmol) in a single portion with stirring. Heat the mixture to 90 °C while stirring overnight. Cool the mixture to room temperature and dilute with EtOAc (50 mL). Wash the combined organics with water and brine; dry over

-30-

Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Purify the crude mixture by flash chromatography on silica (ISCO® system, 20 g cartridge @ 30 mL/min) eluting with a gradient of 0-50% EtOAc/petroleum ether over 20 min to afford the title compound (152 mg, 66%). LC-ES/MS m/z 319 [M+H]⁺.

5

Preparation 53

2,6-Di-*tert*-butyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine

Add 1,5-cyclooctadiene(methoxy)iridium (I) dimer (Ir(OMe)(COD))₂ (0.05 g, 0.075 mmol), 4-*tert*-butyl-2-(4-*tert*-butyl-2-pyridyl)pyridine (0.04 g, 0.15 mmol), and bis(pinacolato)diboron (2.67 g, 10.50 mmol) to hexane (30 mL) which has been purged with nitrogen for 20 min. Place in a preheated oil bath at 55 °C. Stir for 10 min. Add 2,6-di-*tert*-butylpyridine (3.81 g, 19.90 mmol) and heat at 55 °C for 72 h. Cool the mixture to room temperature and concentrate under reduced pressure to give the title compound (5.20 g, 82%). LC-ES/MS (m/z) 318 [M+H]⁺.

10

Preparation 54

15

3-Bromo-5-formyl-*tert*-butylbenzene

Dissolve 1,3-dibromo-*tert*-butylbenzene (6.093 g, 20.87 mmol) in 50 mL THF (50 mL) and cool to -78 °C. Add *n*-butyl lithium (2.5 M in hexanes) (9.18 mL, 22.95 mmol) dropwise over 10 min and stir for 15 min. Add DMF (3.23 mL, 41.73 mmol) in one portion and stir for 30 min. Dilute the reaction mixture with EtOAc (40 mL) and 1 N HCl (40 mL). Extract the aqueous layer with EtOAc (2 × 40 mL). Wash the combined organic portions with brine (100 mL). Dry over sodium sulfate; filter; collect filtrate; and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash chromatography, eluting with a gradient of hexanes to 10% EtOAc/hexanes over 30 min to give the title compound (4.02 g) as a light yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27-1.27 (m, 9H), 7.83 (s, 2H), 7.89-7.88 (m, 1H), 9.93 (s, 1H).

20

25

Preparation 55

1-(3-Bromo-5-*tert*-butylphenyl)ethanol

Dissolve 3-bromo-5-formyl-*tert*-butylbenzene (3.624 g, 15.03 mmol) in diethyl ether (50 mL). Add methylmagnesium bromide (5.51 mL, 16.53 mmol) slowly over 10 min. Stir the reaction mixture for 18 h. Pour the reaction mixture into saturated ammonium chloride (50 mL) and extract with EtOAc (2 × 50 mL). Dry the organic portions over sodium sulfate, filter, and concentrate under reduced pressure. Purify the

30

-31-

resulting residue by flash chromatography, eluting with a gradient of hexanes to 10% EtOAc/hexanes over 30 min to give the title compound (3.49 g) as a clear oil. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.23-1.22 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.68-4.62 (m, 1H), 5.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 3H).

5

Preparation 56

1-(3-Bromo-5-*tert*-butylphenyl)ethanone

Dissolve 1-(3-bromo-5-*tert*-butylphenyl)ethanol (3.49 g, 13.57 mmol) in chloroform (100 mL) and then add pyridinium chlorochromate (4.48 g, 20.36 mmol). Stir the mixture for 72 h at room temperature. Add 5 N NaOH (150 mL) and stir until the precipitate dissolves. Extract the aqueous layer with dichloromethane (2 × 100 mL). Wash the combined organic portions with 1 N HCl (150 mL). Dry the organics over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Purify the residue by flash chromatography eluting with a gradient of hexanes to 20% EtOAc/hexanes over 30 min to give the title compound (2.62 g) as a clear oil. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.26 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 7.77 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

10

15

Preparation 57

2-(3-Bromo-5-*tert*-butylphenyl)propan-2-ol

Dissolve 1-(3-bromo-5-*tert*-butylphenyl)ethanone (0.80 g, 3.15 mmol) in diethyl ether (40 mL). Add methylmagnesium bromide (1.58 mL, 4.73 mmol) and then stir for 72 h. Pour the reaction into 1 N hydrochloric acid (50 mL). Extract with diethyl ether (2 × 50 mL). Dry the combined organic portions over sodium sulfate; filter; concentrate the filtrate; and concentrate under reduced pressure to afford the title compound (0.82 g, 96%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.24 (s, 9H), 1.38 (s, 6H), 5.09 (s, 1H), 7.31 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

20

25

Preparation 58

1-Bromo-3-*tert*-butyl-5-isopropylbenzene

Dissolve 2-(3-bromo-5-*tert*-butylphenyl)propan-2-ol (0.82 g, 3.02 mmol) in dichloromethane (20 mL). Add TFA (2.29 mL, 30.24 mmol) and then triethylsilane (2.42 mL, 15.12 mmol). Stir the reaction for 18 h. Pour the reaction into saturated sodium bicarbonate (50 mL) and extract two times with DCM (2 × 40 mL). Dry the combined

30

-32-

organic portions over sodium sulfate; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash chromatography, eluting with a gradient of hexanes to 10% EtOAc/hexanes over 30 min to give the title compound (0.60 g, 78%) as a clear liquid. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.23 (s, 9H), 2.89-2.82 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 2H), 7.30 (t, J = 1.8 Hz, 1H).

Preparation 59

(3-*tert*-Butyl-5-isopropyl-phenyl)boronic acid

Dissolve 1-bromo-3-*tert*-butyl-5-isopropylbenzene (0.35 g, 1.37 mmol) in THF (10 mL) under a nitrogen atmosphere. Cool the solution to -78 °C. Add *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes) (0.66 mL, 1.65 mmol) and stir the mixture at -78 °C for 20 min. Add trimethylborane (0.2 mL, 1.76 mmol) at -78 °C and stir at -78 °C for 2 h. Quench the reaction with water (20 mL). Extract the mixture with EtOAc (2 × 40 mL). Collect the EtOAc extracts and purify the crude mixture using preparatory TLC, eluting with 1:5 EtOAc/petroleum ether to afford the title compound (0.19 g, 63%). LC-ES/MS *m/z* 219 [M-H].

Preparation 60

Methyl 4-[5-hydroxy-1-(4-methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate

Dissolve 4-methylsulfonylphenylhydrazine hydrochloride (13.40 g, 57.15 mmol), and 4-(2-methoxycarbonyl-acetyl)-benzoic acid methyl ester (10.00 g, 42.3 mmol) in MeOH (150 mL). Heat the mixture to reflux and stir overnight. Cool the reaction to room temperature. Add MeOH (50 mL) and cool to 0 °C. Filter the solids using vacuum filtration; then wash the solids with cold MeOH. Dry the solids under reduced pressure to give the title compound (14.3 g, 91%) as a light tan solid. LC-ES/MS *m/z* 373 [M+H]⁺.

Preparation 61

Methyl 4-[5-bromo-1-(4-methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate

Dissolve methyl 4-[5-hydroxy-1-(4-methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate (2.00 g, 5.371 mmol) in acetonitrile (8 mL). Add phosphorus tribromide (2.55 mL, 26.85 mmol). Heat the reaction to reflux and stir overnight. Add phosphorus tribromide (1.273 mL, 13.43 mmol) and stir for 72 h. Add phosphorus tribromide (1.27 mL, 13.43 mmol) and stir for 24 h. Cool the reaction to room temperature. Slowly pour the mixture over saturated aqueous sodium bicarbonate. Extract the resulting mixture with DCM. Concentrate the combined extracts under reduced pressure. Purify the resulting residue

-33-

by flash chromatography over silica gel (40 g) with a gradient of 0-5% EtOAc/DCM to afford the title compound (0.95 g, 41%) as a white crystalline solid. LC-ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 435/437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparation 62

- 5 Methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate
- Add methyl 4-[5-bromo-1-(4-methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate (75 mg, 0.172 mmol), 2-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (82 mg, 0.258 mmol), (tetrakis(triphenylphosphine)palladium (40 mg, 0.034 mmol), THF (1.7 mL), and 2 N aqueous sodium carbonate (0.284 mL, 0.569 mmol) to an 8 mL screw cap
- 10 vial (containing septa) equipped with a stir bar. Purge with argon for 1-2 min. Place the reaction flask in a 65 °C oil bath and stir the reaction overnight. Cool the reaction to room temperature and dilute with water. Extract the aqueous with EtOAc. Concentrate the combined extracts under reduced pressure. Purify by radial chromatography (silica gel, 2 mm plate) eluting with 20-50% EtOAc gradient in hexane to afford the title
- 15 compound (60 mg, 64%) as a white solid foam. LC-ES/MS m/z 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparation 63

Methyl 4-[5-amino-1-(4-cyanophenyl)pyrazol-3-yl]benzoate

- Suspend of hydrazinylbenzonitrile hydrochloride (1.86 g, 10.97 mmol) and methyl 4-(2-cyanoacetyl)benzoate (2.03 g, 9.99 mmol) in MeOH (40 mL). Heat the reaction to
- 20 reflux while stirring overnight. Cool the reaction mixture to room temperature. Filter the mixture, washing the solid with petroleum ether (40 mL). Dry the resulting solid *in vacuo* to afford product (2.02 g). Concentrate the filtrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by flash chromatography on silica gel (Biotage® system, 40 g cartridge @ 40mL/min) with a gradient of 0-70% EtOAc/DCM (40 min) to afford
- 25 additional product (0.42 g). Combine the two lots of purified product (2.44 g, 77%). LC-ES/MS m/z 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparation 64

Methyl 4-[1-(4-cyanophenyl)-5-iodo-pyrazol-3-yl]benzoate

- Suspend methyl 4-[5-amino-1-(4-cyanophenyl)pyrazol-3-yl]benzoate (2.02 g, 6.4 mmol) and copper(I) iodide (1.21 g, 6.4 mmol) in acetonitrile (80 mL). Add *t*-butyl
- 30 nitrite (1.31 g, 12.7 mmol) while stirring. Heat the mixture to 75 °C while stirring for 3 h. Dilute the mixture with EtOAc (50 mL). Wash the organics with dilute $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3×) and

-34-

brine. Dry the organics over Na₂SO₄; filter, collect the filtrate; and concentrate to dryness under reduced pressure. Purify the crude mixture by flash chromatography on silica (ISCO® system, 20 g cartridge @ 25 mL/min) with a gradient of 0-50% EtOAc/petroleum ether over 30 min to afford the title compound (1.54 g, 57%). LC-ES/MS m/z 430 [M+H]⁺.

Preparation 65

Methyl 4-[1-(4-carbamoylphenyl)-5-iodo-pyrazol-3-yl]benzoate

Dissolve methyl 4-[1-(4-cyanophenyl)-5-iodo-pyrazol-3-yl]benzoate (0.206 g, 0.480 mmol) in TFA (3 mL). Add sulfuric acid (0.75 mL) slowly while stirring the mixture. Heat the mixture to 45 °C with stirring overnight. Pour the mixture into ice water and extract with isopropanol/DCM (1:2 ratio, 3 × 50 mL). Wash the combined organics with brine; dry over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate to dryness under reduced pressure to afford the title compound (0.205 g, 96%). LC-ES/MS m/z 448 [M+H]⁺.

Preparation 66

4-[5-Amino-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid

Suspend 4-hydrazinylbenzoic acid (1.67 g, 10.98 mmol) and methyl 4-(2-cyanoacetyl)benzoate (2.03 g, 9.99 mmol) in methanol (40 mL). Heat to reflux and stir overnight. Cool the reaction mixture to room temperature. Filter the resulting solid, washing with petroleum ether to afford the title compound (2.92 g, 87%). LC-ES/MS m/z 338 [M+H]⁺.

Preparation 66A: Alternate Procedure

4-[5-Amino-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid

Charge a reactor with acetic acid (25 L), 4-hydrazinobenzoic acid hydrochloride (1115.0 g, 5.911 mol) and methyl 4-cyanoacetylbenzoate (1200.0 g, 5.911 mol) at 13 °C. Heat the mixture to 80 °C and stir for 20 h. Cool the reaction mixture to 20 °C and filter to give a yellow filter cake. Triturate the filter cake with hexane (5 L) and filter to give the title compound (1621 g, 81%) as a yellow solid. LC-ES/MS m/z 338 [M+H]⁺.

Preparation 67

Methyl 4-[5-amino-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

Charge a reactor with THF (18.6 L) and 4-[5-amino-3-(4-methoxycarbonylphenyl)pyrazol-1-yl]benzoic acid (620 g, 1.840 moles) at 15 °C. Add

-35-

CDI (387 g, 2.392 mol) in batches, heat the mixture to reflux, and stir for 2.5 h. Add *N*-methylpiperazine (360 mL, 2.760 mol) dropwise at reflux temperature over 25 min. Then stir for 17 h at reflux. Cool to 20 °C and add water (7 L) and EtOAc (18 L). Separate the two phases. Extract the aqueous with EtOAc (2 × 10 L). Combine the organic layers;
5 wash with 1 M NaOH (2.5 L); dry with Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure to give a yellow solid. Add a solvent mixture of heptane/MTBE/MeOH (4/4/1, 10 L) and stir for 0.5 h. Collect the solid by filtration. Dry the resulting material to give the title compound (610 g, 77%) as a yellow solid. LC-ES/MS *m/z* 420 [M+H]⁺.

10

Preparation 68

Methyl 4-[5-iodo-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

Charge a reactor with acetonitrile (21 L), methyl 4-[5-amino-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate (1070 g, 2.554 mol), diiodomethane (1362 g, 5.101 mol) and copper (I) iodide (970 g, 5.105 mol). Heat the
15 mixture to 80 °C with stirring. Add isoamyl nitrite (896 g, 7.658 mol) dropwise at 80 °C, and then stir the resultant suspension at 80 °C for 1 h. Cool the mixture to 17 °C and allow to stand for 48 h. Add saturated aqueous solution of NH₄Cl (10 L) and EtOAc (50 L). Separate the two phases. Wash the organic layer with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (10 L), and dry over Na₂SO₄. Filter; collect the filtrate; and evaporate the
20 filtrate to give an orange oil. Purify the residue by column chromatography, eluting with DCM/MeOH (from 50/1 to 5/1) to provide the title compound (381 g, 28%) as a brown solid. LC-ES/MS *m/z* 531 [M+H]⁺.

Preparation 69

Methyl 4-[5-iodo-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate

25 Suspend 4-(5-amino-3-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid (2.56 g, 7.60 mmol) and copper(I) iodide (1.44 g, 7.60 mmol) in acetonitrile (80 mL). Add *t*-butyl nitrite (1.8 mL, 15.1 mmol) in a single portion. Heat the mixture to 75 °C and stir 3 h. Filter the mixture, washing the solid with acetonitrile to afford a crude mixture of 4-(5-iodo-3-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid (3.7
30 g). Dissolve 4-(5-iodo-3-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-1H-pyrazol-1-yl)benzoic acid (3.7 g) in dry DMF (50 mL). Add diisopropylethylamine (1.8 mL, 10.3 mmol) and morpholine (1.2 mL, 13.8 mmol) and stir 10 min. Add BOP (4.52 g, 10.2 mmol) and stir

-36-

the mixture 24 h. Quench the mixture with water (200 mL). Extract the mixture with EtOAc (4 × 60 mL). Wash the combined organic portions with water (4 × 50 mL) and brine (2 × 50 mL); dry over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate under reduced pressure. Purify the crude product by preparatory HPLC (Waters Sunfire™
5 column C18, 4.6 mm × 150 mm, 5 μm particle size) eluting with a gradient of 45-100% acetonitrile with 0.05% TFA in water to afford the title compound (0.88 g, 23%). LC-ES/MS m/z 518 [M+H]⁺.

Preparation 70

Methyl 4-[1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]-5-iodo-pyrazol-3-yl]benzoate
10 Dissolve methyl 4-[1-(4-carbamoylphenyl)-5-iodo-pyrazol-3-yl]benzoate (223 mg, 0.499 mmol) in DMF (5 mL). Cool to 0 °C. Add sodium hydride (60% in oil) (60 mg, 1.5 mmol) in small portions over 10 min with stirring at 0 °C. Stir the mixture 1 h and add methyl iodide (93 μL, 1.5 mmol) in a single portion. Allow the mixture to warm to room temperature and stir 18 h. Quench the reaction with aqueous NH₄Cl (20 mL).
15 Extract the mixture with EtOAc (3 × 20 mL). Wash the combined organic portions with brine (2 × 20 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate to dryness. Purify the crude mixture by flash chromatography on silica (Biotage® system, 20 g cartridge @ 25 mL/min) eluting with a gradient of 0-40% EtOAc/dichloromethane to afford the title compound (175 mg, 74%). LC-ES/MS m/z 476 [M+H]⁺.

20 Preparation 71: Alternate route to intermediate of Preparation 36

Methyl 4-[5-(3,5-ditert-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate
Charge a reactor with methyl 4-[5-iodo-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate (380 g, 0.720 mol), 2-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-
25 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (296 g, 0.936 mol), bis(triphenylphosphine) palladium(II) chloride (50 g, 0.072 mol), potassium carbonate (297 g, 2.150 mol), THF (11.4 L) and water (0.76 L). Heat the reaction to 85 °C for 1 h. Cool to 25 °C and filter to give the two-layer filtrate. Separate the phases, and extract the aqueous layer with EtOAc (2 × 5 L). Combine the organic layers; dry with Na₂SO₄; filter; collect the filtrate;
30 and evaporate the solvent to give a thick, dark brown oil. Purify the oil by column chromatography, eluting with CH₂Cl₂/MeOH (from 50/1 to 20/1) to give the product as a thick brown oil. Triturate the oil in a solvent mixture of acetonitrile/hexane/MTBE

-37-

(2/1/1, 2L) for 1 h. Filter to collect the solid and dry in the open air to give the product of the title compound (360 g, 84%) as a gray solid. LC-ES/MS m/z 593 $[M+H]^+$.

Preparation 72

Methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropoxy-phenyl)-1-(4-carbamoylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate

Dissolve methyl 4-[1-(4-carbamoylphenyl)-5-iodo-pyrazol-3-yl]benzoate (116 mg, 0.259 mmol), 2-(3-*tert*-butyl-5-isopropoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (100 mg, 0.314 mmol), and potassium carbonate (108 mg, 0.781 mmol) in THF (15 mL), and water (3 mL). Add bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (30 mg, 0.043 mmol). Purge the reaction vessel 3 times with nitrogen. Heat the mixture to 85 °C with stirring for 4 h. Dilute the mixture with EtOAc (50 mL). Wash the combined organics with brine; dry over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate to dryness under reduced pressure. Purify the crude mixture by flash chromatography on silica (Biotage® system, 12 g cartridge @ 25 mL/min) eluting with a gradient of 0-50% EtOAc/dichloromethane over 25 min to afford the title compound (105 mg, 79%). LC-ES/MS m/z 512 $[M+H]^+$.

Prepare the intermediates in Table 6 below, by essentially following the procedure as described in Preparation 72, using the appropriate iodopyrazole and boronic acid or ester (1.2 – 1.5 eq).

Table 6

Prep	Structure and Chemical Name	Boronic Acid or Ester	LC-ES/MS (m/z)
73	Methyl 4-[5-(3- <i>tert</i> -butyl-5-isopropoxy-phenyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	2-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-isopropoxyphenyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane	582 $[M+H]^+$
74	Methyl 4-[1-(4-cyanophenyl)-5-(2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-pyridyl)pyrazol-3-yl]benzoate	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-	493 $[M+H]^+$

-38-

Prep	Structure and Chemical Name	Boronic Acid or Ester	LC-ES/MS (<i>m/z</i>)
		dioxaborolan-2-yl)pyridine	
75	Methyl 4-[5-(3- <i>tert</i> -butyl-5-isopropyl-phenyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	(3- <i>tert</i> -Butyl-5-isopropyl-phenyl)boronic acid	524 [M+H] ⁺
76	Methyl 4-[5-(2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-pyridyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine	539 [M+H] ⁺
77	Methyl 4-[5-(3- <i>tert</i> -butyl-5-isopropyl-phenyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	(3- <i>tert</i> -Butyl-5-isopropyl-phenyl)boronic acid	566 [M+H] ⁺
78	Methyl 4-[5-(2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-pyridyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate	2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine	581 [M+H] ⁺

Preparation 79

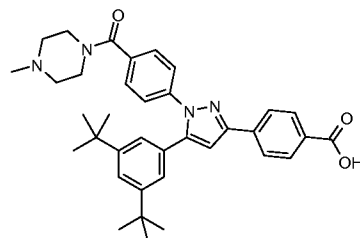
Methyl 4-[1-(4-carbamoylphenyl)-5-(2,6-di-*tert*-butyl-4-pyridyl)pyrazol-3-yl]benzoate

Dissolve methyl 4-(5-(3-*tert*-butyl-5-isopropoxyphenyl)-1-(4-cyanophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)benzoate (220 mg, 0.447 mmol) in TFA (4 mL). Add sulfuric acid (1 mL)
5 slowly. Heat the mixture to 45 °C and stir overnight. Pour the mixture into ice water and adjust to about pH = 8 with 2 N NaOH (15 mL). Extract the mixture with EtOAc (3 × 50 mL). Wash the combined organic portions with brine (3 × 10 mL); dry over Na₂SO₄; filter; collect the filtrate; and concentrate to dryness to afford the title compound (210 mg,
10 92%) as a white solid. LC-ES/MS *m/z* 511 [M+H]⁺.

-39-

Example 1

4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid



- 5 Charge a reactor with THF (1790 L), methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate (358 g, 0.605 mol) and water (1140 mL) at 8 - 12 °C. Add lithium hydroxide monohydrate (38 g, 0.905 mol) in one portion. Stir the mixture for 16 h at 8 - 12 °C. Add EtOAc (30 L) and adjust the mixture to pH = 5 with 1 N HCl. Separate the two phases and extract the aqueous layer
- 10 with EtOAc (2 × 10 L). Combine the organic layers, dry with sodium sulfate, filter, and remove the solvent to give a solid. Purify the material by column chromatography, eluting with DCM/MeOH (20/1) to give the product as a pale yellow solid. Triturate the solid in a solvent mixture of acetonitrile/MTBE (1/3, 4 L) for 1 h. Filter to collect the solid and dry under vacuum at 50 °C for 72 h to give the title compound (264.2 g, 75%)
- 15 as a white solid. LC-ES/MS m/z 579 $[M+H]^+$.

Crystallization Procedure:

- The crystalline free base of 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid is prepared by placing 63.6 mg of 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-
- 20 carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid in a 20 mL vial. Add 4 mL of MeOH to prepare a slurry including a white solid. Place the vial with the slurry stirplate heated to 60 °C and stir at 1000 rpm for 2 hours. Thereafter, allow the sample to cool to room temperature. Isolate the resulting white solid by vacuum filtration dry overnight in a vacuum oven set to 70 °C overnight.

- 25 Alternative Crystallization Procedure:

Crystalline 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid can also be prepared placing 69 mg of 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-

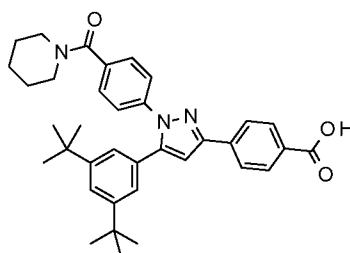
-40-

yl]benzoic acid and 3 mg of seed crystals of the same form in a 20 mL vial and add 2 mL of MeOH to prepare a slurry containing white solid. The slurry is heated to 60 °C and stirred at 1000 rpm for four hours. Thereafter stop the stirring and allow the sample to cool to room temperature and stand until morning to yield a thick layer of white solid under a clear but slightly yellow supernatant. Isolate the white solid by vacuum filtration and dry under nitrogen stream for 10 minutes before being placed in a new tared vial. This resulting material can be examined by X-Ray Powder Diffraction as described below. Additionally this material can be placed in a vacuum oven set to 70 °C to dry completely.

10

Example 2

4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(piperidine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid



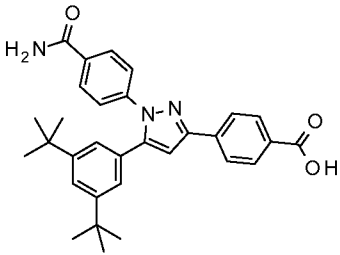
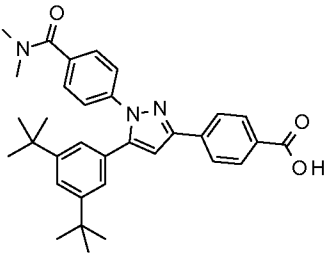
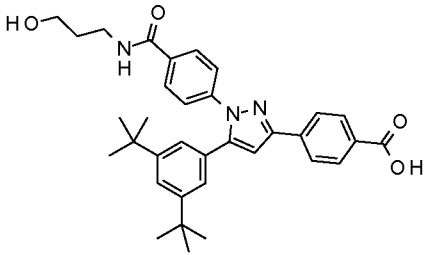
15 Dissolve methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(piperidine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate (121 mg, 0.209 mmol) in water (1 mL), THF (3 mL), and methanol (1 mL). Add LiOH (11 mg, 251 mmol). Stir the mixture for about 3 h. Adjust the pH of the mixture with 2 N HCl to pH = 7. Dilute the mixture with EtOAc (20 mL). Wash the organics with 2 N HCl (4 mL), and saturated aqueous NaCl (10 mL).
20 Dry the organics over Na₂SO₄, filter, and concentrate under reduced pressure. Purify the crude product by preparatory TLC eluting with 10:1 dichloromethane/methanol to afford the title compound (75 mg, 64%). LC-ES/MS m/z 564 [M+H]⁺.

Prepare the examples in Table 7 below, by essentially following the procedure as described in Example 2, using the appropriate methyl benzoate precursor.

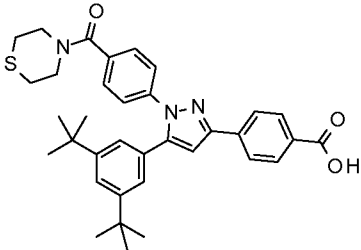
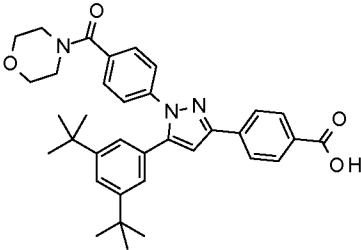
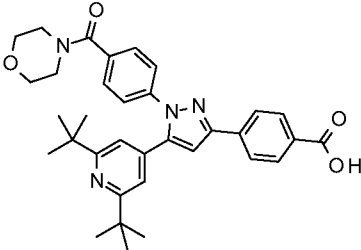
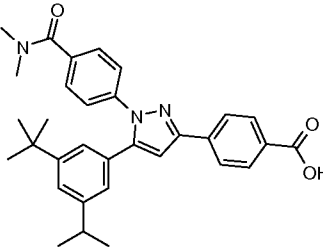
25

-41-

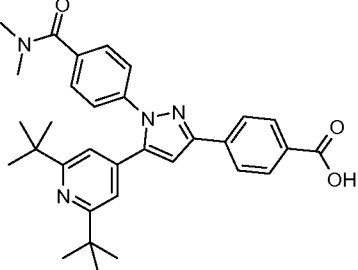
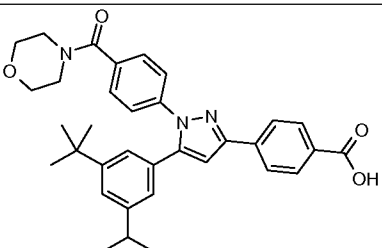
Table 7

Example	Structure and Chemical Name	LC-ES/MS <i>m/z</i>
3	 4-[1-(4-Carbamoylphenyl)-5-(3,5-di-<i>tert</i>-butylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoic acid	496 [M+H] ⁺
4	 4-[5-(3,5-Di-<i>tert</i>-butylphenyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	524 [M+H] ⁺
5	 4-[5-(3,5-Di-<i>tert</i>-butylphenyl)-1-[4-(3-hydroxypropylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	554 [M+H] ⁺

-42-

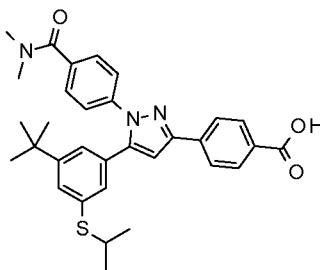
Example	Structure and Chemical Name	LC-ES/MS <i>m/z</i>
6	 4-[5-(3,5-Di-<i>tert</i>-butylphenyl)-1-[4-(thiomorpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	582 [M+H] ⁺
7	 4-[5-(3,5-Di-<i>tert</i>-butylphenyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	566 [M+H] ⁺
8	 4-[5-(2,6-Di-<i>tert</i>-butyl-4-pyridyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	567 [M+H] ⁺
9	 4-[5-(3-<i>tert</i>-Butyl-5-isopropyl-phenyl)-1-[4-(dimethylamino)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	510 [M+H] ⁺

-43-

Example	Structure and Chemical Name	LC-ES/MS <i>m/z</i>
	(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	
10	 4-[5-(2,6-Di-<i>tert</i>-butyl-4-pyridyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	525 [M+H] ⁺
11	 4-[5-(3-<i>tert</i>-Butyl-5-isopropyl-phenyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	552 [M+H] ⁺

Example 12

4-[5-(3-*tert*-Butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid



5

Dissolve methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate (100 mg, 0.180 mmol) in methanol (2 mL) and THF (6 mL). Add 1 M LiOH (2 mL) in a single portion with stirring. Stir the

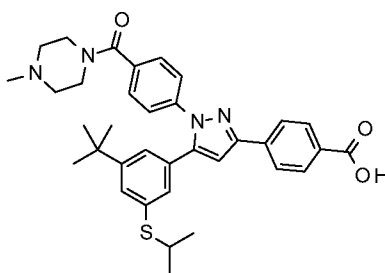
-44-

mixture for 3 h at room temperature. Acidify the mixture with 2 N HCl to about pH = 2 and extract with EtOAc (3 × 20 mL). Wash the combined organic portions with brine (2 × 10 mL), dry over Na₂SO₄, filter and concentrate under reduced pressure to afford the title compound (82 mg, 84%) as a white solid. LC-ES/MS m/z 542 [M+H]⁺.

5

Example 13

4-[5-(3-*tert*-Butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid

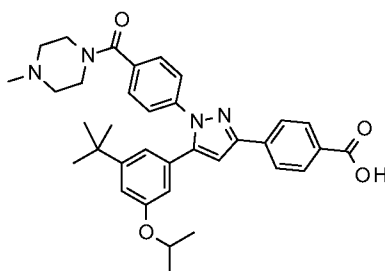


Dissolve methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate (30 mg, 0.049 mmoles) in THF (3 mL) and methanol (1 mL). Add 1 N lithium hydroxide (1.0 mL, 1.0 mmol). Stir the reaction for 6 h. Adjust to about pH = 6 with 1 N HCl. Extract with EtOAc (40 mL). Wash the organic portion with water (2 × 20 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate to afford the title compound (25 mg, 85%). LC-ES/MS m/z 597 [M+H]⁺.

15

Example 14

4-[5-(3-*tert*-Butyl-5-isopropoxy-phenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid



Dissolve methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropoxy-phenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate (0.14 g, 0.235 mmol) in THF (3 mL), methanol (1 mL), and water (1 mL). Add LiOH (0.015 g, 0.353 mmol) and stir for 4 h. Adjust to about pH = 7 with 2 N HCl. Separate the layers and wash the

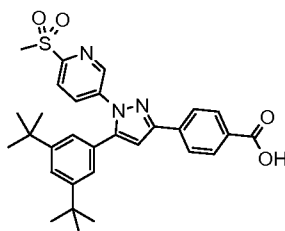
20

-45-

organic layer with aqueous NaCl (10 mL). Dry the organics over Na₂SO₄, filter, and concentrate to afford the title compound (135 mg, 99%). LC-ES/MS m/z 581 [M+H]⁺.

Example 15

4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-(6-methylsulfonyl-3-pyridyl)pyrazol-3-yl]benzoic acid



5

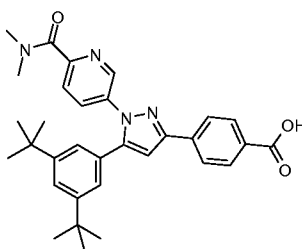
Dissolve methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-(6-methylsulfonyl-3-pyridyl)pyrazol-3-yl]benzoate (102 mg, 0.187 mmol) in water (3 mL), THF (9 mL), and methanol (3 mL). Add LiOH (16 mg, 0.374 mmol) in a single portion. Stir the mixture overnight. Adjust the solution to about pH = 2 with 2 N HCl. Extract the mixture 3 times with EtOAc. Wash the combined organics with brine (3 × 50 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by preparatory TLC to afford the title compound (85 mg, 86%). LC-ES/MS m/z 532 [M+H]⁺.

10

Example 16

4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[6-(dimethylcarbamoyl)-3-pyridyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid

15



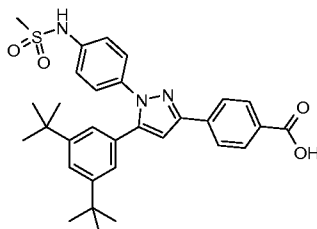
Dissolve methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-[6-(dimethylcarbamoyl)-3-pyridyl]pyrazol-3-yl]benzoate prep 27 is wrong use prep 44 instead (60 mg, 0.111 mmol) in MeOH (4 mL) and THF (1 mL). Add 1 M LiOH (0.5 mL) in a single portion. Stir the mixture for 5 h at room temperature. Acidify the mixture to about pH = 6-7 with 2 N HCl. Extract with EtOAc (50 mL). Wash the organic portion with brine (2 × 20 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate under reduced pressure. Purify the resulting residue by preparatory TLC eluting with 10:1 DMC/MeOH to afford the title compound (30 mg, 51%). LC-ES/MS m/z 525 [M+H]⁺.

20

-46-

Example 17

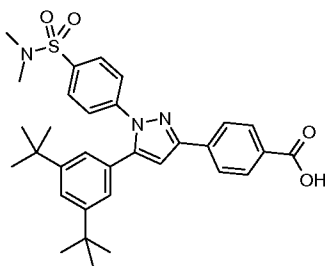
4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(methanesulfonamido)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid



- 5 Dissolve methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(methanesulfonamido)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate (230 mg, 411 μ mol) in methanol (3 mL) and THF (3 mL). Add 1 M LiOH (1 mL, 1.0 mmol) in a single portion. Stir the mixture overnight. Quench the reaction with dilute aqueous HCl. Extract the mixture 3 times with EtOAc. Dry the combined organic portions over Na₂SO₄, filter, and
- 10 concentrate to dryness under reduced pressure. Purify the resulting residue by preparatory TLC, eluting with 2:1 EtOAc/petroleum ether to afford the title compound (200 mg, 89%). LC-ES/MS m/z 546 [M+H]⁺.

Example 18

4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(dimethylsulfamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid

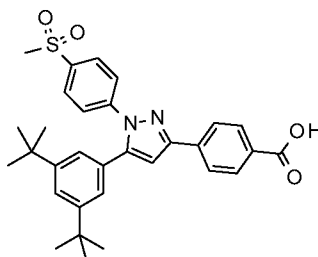


- 15 Dissolve methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(dimethylsulfamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoate (0.11 g, 0.192 μ mol) in methanol (1 mL) and THF (6 mL). Add 1 N LiOH (40 mg, 0.953 mmol) in a single portion. Stir the mixture at room temperature overnight. Dilute the reaction mixture with water. Extract
- 20 with EtOAc (30 mL). Dry the combined organic portions over Na₂SO₄, filter, and concentrate under reduced pressure to afford the title compound (110 mg, 100%). LC-ES/MS m/z 560 [M+H]⁺.

-47-

Example 19

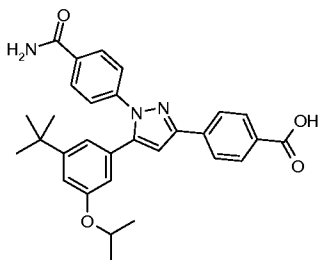
4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoic acid



- Dissolve methyl 4-[5-(3,5-di-*tert*-butylphenyl)-1-(4-
- 5 methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate (58 mg, 0.106 mmol) in ethanol (2.5 mL) and THF (3 mL). Add sodium hydroxide (0.064 mL, 0.319 mmol) at room temperature. Heat the reaction at 50 °C with stirring for 2 h. Cool the reaction to room temperature. Dilute the reaction with water and adjust to about pH = 1-2 with 1 N HCl. Stir for 10 min and cool to 4 °C. Collect the resulting crystals by vacuum filtration,
- 10 rinsing with water to afford the title compound (49 mg, 87%) as a white crystalline solid. LC-ES/MS m/z 531 $[M+H]^+$.

Example 20

4-[5-(3-*tert*-Butyl-5-isopropoxy-phenyl)-1-(4-carbamoylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoic acid

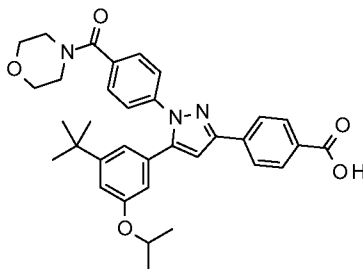


- 15 Dissolve methyl 4-[5-(3-*tert*-butyl-5-isopropoxy-phenyl)-1-(4-carbamoylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoate (105 mg, 0.205 mmol) in methanol (6 mL), and THF (2 mL). Add 1 M LiOH (2 mL) in a single portion with stirring. Stir the mixture for 18 h. Add 2 N HCl to pH = 6. Extract with EtOAc (50 mL). Wash the organic portion with brine (2 × 20 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate to dryness under reduced
- 20 pressure. Purify the crude mixture using flash chromatography on silica (ISCO® system, 12 g cartridge @ 25 mL/min) with a gradient of 0-20% methanol/dichloromethane over 25 min to afford the title compound (93 mg, 91%). LC-ES/MS m/z 498 $[M+H]^+$.

-48-

Example 21

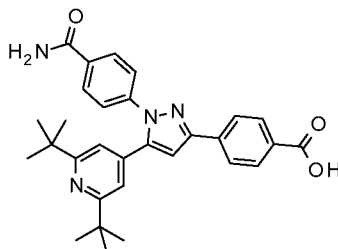
4-[5-(3-*tert*-Butyl-5-isopropoxy-phenyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid



- 5 Dissolve methyl 4-(5-(3-*tert*-butyl-5-isopropoxyphenyl)-1-(4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)-pyrazol-3-yl)benzoate check prep 73 (160 mg, 0.275 mmol) in methanol (6 mL) and THF (2 mL). Add 1 M LiOH (2 mL) in a single portion and stir overnight. Adjust to about pH = 6 with 2 N HCl. Extract with EtOAc (50 mL). Wash the combined organics with brine (2 × 20 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate to
- 10 dryness to afford the title compound (136 mg, 87%). LC-ES/MS m/z 568 [M+H]⁺.

Example 22

4-[1-(4-Carbamoylphenyl)-5-(2,6-di-*tert*-butyl-4-pyridyl)pyrazol-3-yl]benzoic acid



- Dissolve methyl 4-[1-(4-carbamoylphenyl)-5-(2,6-di-*tert*-butyl-4-pyridyl)pyrazol-3-yl]benzoate (210 mg, 0.411 mmol) in methanol (6 mL) and THF (2 mL). Add 1 M LiOH (1 mL) in a single portion. Stir the mixture 18 h. Adjust the mixture about pH = 6 with 2 N HCl and extract with EtOAc (50 mL). Wash the combined organic portions with brine (2 × 20 mL), dry over Na₂SO₄, filter, and concentrate to dryness to afford the title compound (180 mg, 88%) as a white solid. LC-ES/MS m/z 497 [M+H]⁺.

X-Ray Powder Diffraction

The XRD patterns of crystalline 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid which can be prepared as described above for Example 1 is obtained on a Bruker D4 Endeavor X-ray powder diffractometer, equipped with a CuK α source ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$) and a Vantec detector, operating at 35 kV and 50 mA. The sample is scanned between 4 and 40° in 2 θ , with a step size of 0.009° in 2 θ and a scan rate of 0.5 seconds/step, and with 0.6 mm divergence, 5.28 fixed anti-scatter, and 9.5 mm detector slits. The dry powder is packed on a quartz sample holder and a smooth surface is obtained using a glass slide. The crystal form diffraction patterns are collected at ambient temperature and relative humidity. A peak position variability of ± 0.2 in 2 θ takes into account potential variations without hindering the unequivocal identification of the indicated crystal form. Confirmation of a crystal form may be made based on any unique combination of distinguishing peaks (in units of ° 2 θ), typically the more prominent peaks. The crystal form diffraction pattern, collected at ambient temperature and relative humidity, was adjusted based on NIST 675 standard peaks at 8.853 and 26.774 degrees 2-theta.

Thus, a prepared sample of the free base of 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid prepared as described above for Example 1 is characterized by an XRD pattern using CuK α radiation as having diffraction peaks (2-theta values) as described in Table 8 below, and in particular having peaks at 5.414 in combination with one or more of the peaks selected from the group consisting of 19.851, 7.498, and 14.588; with a tolerance for the diffraction angles of 0.2 degrees.

Table 8:

X-ray powder diffraction peaks of the free base of 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid.

Crystalline 4-[5-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid Peak Positions			
Peak	Angle (°2-Theta) +/- 0.2°	Relative Intensity (% of most intense peak)	d value (angstroms)
1	5.4	100	16.30899
2	19.9	49.5	4.46887

-50-

3	7.5	40	11.78807
4	14.6	37.2	6.06742
5	16.0	32.5	5.52133
6	19.4	28.1	4.56078
7	15.7	27.2	5.63154
8	22.1	23.9	4.01812
9	24.3	20.3	3.65783
10	18.4	17.8	4.82536

Assays

The following assay protocols and result(s) thereof demonstrating the utility and efficacy of the compounds and/or methods of the current invention are given for the

5 purpose of illustration and are not meant to be limiting in any way.

RAR α , β and γ Binding Assay

Compounds can be evaluated for binding to RAR α , β and γ by measuring their ability to competitively bind to the RAR receptors when dimerized with the binding partner RXR α . Competitive binding assays may be carried out by Scintillation Proximity

10 Assay (SPA) technology using the RAR α , β or γ heterodimer (with RXR α as a partner with all the RARs) receptors prepared in a baculovirus expression system. Use the biotinylated oligonucleotide:

5'-ATAATGTAGGTAATAGGTCACCAGGAGGTCAAAGG-3' for binding of receptor to yttrium silicate streptavidin- coated SPA beads. Per well, preincubate 0.1 nM with

15 82.7 μ g SPA beads in a binding buffer containing 10 mM HEPES pH 7.8, 80 mM KCl, 0.5 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.5% CHAPS and 16.6 μ g bovine serum albumin for 30 min at room temperature. Then spin the mixture at 2,000 rpm for 3 min to pelletize the beads-oligo mix. Remove the supernatant and resuspend the beads-oligo pellet in the same binding buffer as above, but which in addition now also contain 14% glycerol, 5 μ g of

20 sheared salmon sperm DNA, 0.5 μ g of RAR α , 1.0 μ g of RAR β , or 0.25 μ g of RAR γ receptor, respectively. Carry out the binding assays in the presence of $\sim$ 11.3 μ Ci of ³H 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)-1-propenyl]benzoic acid (TTNPB), and multiple concentrations of test compound ranging from (5 nM to 10 μ M).

Non-specific binding may be determined in the presence of 1 μ M unlabeled TTNPB. Use

25 the data to calculate an IC₅₀ for compounds after fitting the dose-response curves to a 4-parameter logistic fit. Use the Cheng-Prusoff equation to convert IC₅₀ (nM) values for

-51-

compounds to K_i , and the K_d may be determined by saturation binding. All of the compounds listed as Examples disclosed herein demonstrate activity in the RAR γ binding assay substantially as described herein with a measured K_i of less than 20 nM. All of the compounds listed as Examples disclosed herein demonstrate low activity in the RAR β binding assay substantially as described herein with a measured K_i of greater than 100 nM. All of the compounds listed as Examples disclosed herein exhibit low activity in the RAR α binding assay substantially as described herein with a measured K_i of greater than 100 nM. The results of four of the Examples are shown in Table 9 below:

10

RAR α , β and γ Binding Assay

Table 9

Compound name	K_i RAR γ (nM)	K_i RAR α (nM)	K_i RAR β (nM)
Example 1 4-[5-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	1.69 n = 1	>970 n = 1	>1820 n = 1
Example 8 4-[5-(2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-pyridyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	1.58 n = 1	357 n = 1	1400 n = 1
Example 12 4-[5-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	3.06 n = 1	386 n = 1	609 n = 1

-52-

Compound name	K _i RAR γ (nM)	K _i RAR α (nM)	K _i RAR β (nM)
Example 19 4-[5-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoic acid	2.76 n = 1	285 n = 1	828 n = 1

The results of this assay support that the of the Examples disclosed herein bind to the RAR γ receptor and the selectivity of the Examples for the RAR γ receptor over the RAR α , and RAR β receptors.

5 Gal4 reporter assay to determine RAR receptor antagonist activity

For cell-based assays, human embryonic kidney HEK 293 cells are transfected with receptor and reporter gene plasmids using Fugene. The reporter plasmid containing five Gal4 binding sites and a major late promoter of adenovirus upstream of the luciferase reporter cDNA is transfected together with a plasmid constitutively expressing the Gal4 DNA binding domain (DBD) and the RAR α ligand binding domain (LBD), Gal4 (DBD) RAR γ (LBD), or the Gal4 (DBD) RAR β (LBD) hybrid receptor using a SV40 promoter. Cells are transfected in poly-d-lysine coated T175 cm flasks in DMEM media with 5% charcoal-stripped Fetal Bovine Serum (FBS). After an overnight incubation, transfected cells are trypsinized, plated in opaque 96 well dishes in DMEM media containing 5% charcoal-stripped FBS, incubated for 4h, and then exposed to 0.17 nM to 10 μ M of test compound in half log dilutions. To determine the antagonist activity of the test compound, EC₈₀ concentrations of agonist for each receptor is also added to the media (15 nM all-trans retinoic acid, ATRA, for RAR α and RAR γ , 10 nM of ATRA for RAR β). After 24 hours of incubation with compounds, cells are lysed and luciferase activity is determined. Data are fitted to a four parameter-fit logistics to determine IC₅₀ values. The maximum % inhibition is determined versus the cellular response to 0.25% DMSO in the absence of ATRA. All of the compounds of the Examples disclosed herein demonstrate activity in the Gal4 reporter assay substantially as described herein with a measured K_b of less than 250 nM. The results of four of the compounds are shown in Table 10.

-53-

Table 10

Gal4 Reporter Assay

Compound name	K _b (nM)
Example 1 4-[5-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	23.0 ± 5.36 n = 2
Example 8 4-[5-(2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-pyridyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	28.7 n = 1
Example 12 4-[5-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	30.2 n = 1
Example 19 4-[5-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoic acid	34.6 n = 1

The results of the Gal4 reporter assay support that the Examples disclosed herein
5 are RAR γ antagonists.

RAR γ SRC-2 Coactivator Recruitment Assay (Agonist Mode)

The RAR γ SRC-2 Coactivator recruitment assay utilizes the ligand binding
domain (LBD) of RAR γ with its binding partner RXR α to determine the ability of a
compound to enhance the recruitment of the co-activator SRC-2 to the receptor complex.
10 Enhanced recruitment of SRC2 is known to be reflective of an agonist confirmation of the
RAR γ receptor. The RAR γ LBD and SRC2 peptides are covalently linked to
AlphaScreen® beads such that enhanced protein-protein interactions can be assessed by
energy transfer. Coactivator recruitment assays are performed using AlphaScreen®
technology (Perkin Elmer USA) using a 6X-Histidine tagged human RAR γ LBD and
15 GST tagged hSRC-2 protein. Unlabelled RXR α LBD is added as a silent heterodimer
partner. Nickel chelated donor beads are used to bind RAR γ LBD and anti-GST acceptor
beads are used to bind SRC-2. Serially diluted test compound is added in concentrations

-54-

ranging from 10 μ M to 500 pM to 20 nM human RAR γ receptor, 25 nM RXR α LBD, and 5 nM SRC-2 protein in a buffer containing 25 mM HEPES (pH 7.5), 100 mM NaCl, 0.1% Bovine Serum Albumin (fraction V), and 2 mM DTT containing 16.67 μ g/ml of nickel chelated donor beads and 16.67 μ g/ml of anti GST acceptor beads in a final volume of 15 μ l per well in a white 384 shallow well proxiplate. The RAR agonist, TTNPB, is used as a standard on each plate and is added in concentrations ranging from 100 nM to 5 pM. After incubating for 12 hours at room temperature, read the plate on a Perkin Elmer Envision using standard AlphaScreen[®] parameters for excitation and fluorescence. Use the data to calculate an EC₅₀ for compounds after fitting the dose-response curves to a 4-parameter logistic fit. Calculate the percent stimulation using the fitted top of the TTNPB standard curve as a comparator. All of Examples disclosed herein demonstrate less than 50 % maximum stimulation in this assay. The results of four of the compounds are shown in Table 10.

Table 11

Percent Stimulation in the RAR γ SRC-2 Coactivator Recruitment Assay (Agonist Mode)

Compound name	% Stimulation
Example 1 4-[5-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	0.2 n = 1
Example 8 4-[5-(2,6-Di- <i>tert</i> -butyl-4-pyridyl)-1-[4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	0.6 n = 1
Example 12 4-[5-(3- <i>tert</i> -Butyl-5-isopropylsulfanyl-phenyl)-1-[4-(dimethylcarbamoyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid	8.4 n = 1
Example 19 4-[5-(3,5-Di- <i>tert</i> -butylphenyl)-1-(4-methylsulfonylphenyl)pyrazol-3-yl]benzoic acid	-3 n = 1

The results of this assay show that the Examples disclosed herein do not exhibit significant RAR γ agonistic activity.

-55-

Monosodium Iodoacetate (MIA) Model of Pain

The injection of monoiodoacetic acid (MIA) into the knee joint of rats produces an acute inflammatory insult, which then develops into chronic degeneration of the joint tissues in the injected joint. The pain resulting from the joint injury can be measured via
5 differential weight bearing of the hind legs using an incapacitance tester. The MIA model has been well-described in the literature and has been used to demonstrate efficacy versus pain for a variety of mechanisms and compounds. Efficacy is routinely measured by the ability of a compound to partially normalize weight distribution. The maximal efficacy that can be achieved in the standard MIA is dependent on the mechanism being studied;
10 however, for many mechanisms the maximal efficacy achieved results in a 25% – 50% reduction in the weight bearing differential.

Use Male Lewis rats approximately 150-170 g and between 6-8 weeks of age. Let the animals acclimate to the environment for at least 72 h. Record body weight as needed for dosing schedules and for calibration of Incapacitance Testers. Animals are assigned
15 to treatment groups using the Block Randomized Allocation Tool (BRAT).

MIA sodium salt (from Sigma). Store MIA salt at –80 °C. Prepare the MIA, 0.3 mg in 50 µl, in sterile 0.9% saline. Load the syringes with the prepared MIA solution the day the rats are to be injected.

Anesthetize the animals with Isoflurane. Flex the knee joint to locate the joint
20 space between the tibia and the femur. Clean the injection site with 70% ethanol and slowly inject the MIA or saline into the joint space. Inject the right knee with MIA (50 µl) and inject the left knee (contralateral control) with sterile saline (50 µl).

Incapacitance Tester Readings - Incapacitance Testers (Columbus Instruments International, Columbus, OH) for weight bearing measurements. Place rats in a
25 plexiglass chamber so that each hind paw rests on a separate force plate (pressure sensor). Allow the rats to acclimate to the chamber for at least 5 minutes. A total of three one second readings are taken to reflect the amount of pressure exerted on both the left and right hind paw while the rat is positioned in the chamber. The force exerted by each hind paw is measured in grams and calculated as the left hind paw weight distribution-right
30 hind paw weight distribution. Thus, the final paw weight distribution for each animal is an average of the three one second readings.

-56-

Studies for RAR γ antagonists: Dose rats with RAR γ antagonist once on day 9 post MIA injection and measure each rat for pain 2 h post dosing. Allow 10-15 min between dosing for each rat to allow 10-15 minutes for pain measurements. Most compounds are initially screened for reduction of pain in a single dose study at 1 or 3
5 mg/kg of compound before advancing to dose response studies. Generate dose response curves and ED₅₀ values for the RAR γ antagonist, by performing either separate dose response studies and combining the results where the 2 studies are: 1) vehicle, RAR γ antagonist at 0.1, 0.3 and 1.0 mg/kg, and 2) vehicle, RAR γ antagonist at 1, 3, and 10 mg/kg; or as a dose response study where all animals are tested in the same study at 0.1,
10 0.3, 1.0, 3.0, and 10 mg/kg (Example 1 only). The dose volume for either type of study is 5 ml/kg.

In a dose response study in the standard MIA model, the compound of Example 1 significantly inhibits pain when compared to vehicle at a dose of 0.1 mg/kg.

Exemplified compounds of the present invention can be readily formulated into
15 pharmaceutical compositions in accordance with accepted practice such as found in Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pa. 1990. Oral administration is typically the preferred route of administration for osterarthritis therapy. Preferred pharmaceutical compositions can be formulated as a tablet or capsule for oral administration. The tablet or capsule can include a compound of
20 the present invention in an effective amount.

The pharmaceutical composition is administered to a patient in amounts effective to treat arthritis, more particularly osteoarthritis and still more preferable for pain associated with osteoarthritis. An appropriate amount or dose effective to treat a patient can be determined by a health care provider and may be dependent upon the age, health,
25 and weight of the recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired. Typical dosage levels can be optimized using standard clinical techniques and will be dependent on the mode of administration and the condition of the patient.

A compound of the present invention can be employed in combination with one or
30 more therapeutic agents, such as, analgesics and/or NSAIDS (nonsteroidal anti inflammatory drug) or COX-2 inhibitors for example, such as aspirin, acetaminophen,

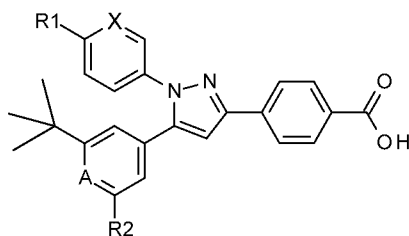
-57-

celecoxib, diclofenac, ibuprofen, indomethacin, and naproxen, or other anti inflammatory agents.

-58-

What is claimed is:

1. A compound having a formula below:



wherein:

- 5 A is CH or N;
 X is CH or N;
 R1 is selected from: $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, and $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$;
 R2 is selected from: $-\text{C}_{3-4}$ alkyl, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, and $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$;
10 each R3 is independently selected from: H and $-\text{CH}_3$;
 R4 is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, and 4-methyl-1-piperazinyl; and
 provided that when one of A or X is N, the other one of A or X is CH;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

2. A compound according to claim 1 wherein A is CH.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein X is CH.

20

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R1 is $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)_2$ or $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R2 is selected from: $-\text{C}_{3-4}$ alkyl and $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

-59-

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein R2 is selected from: isopropyl, *tert*-butyl, and -SCH(CH₃)₂, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein R2 is isopropyl or *tert*-butyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein each R3 is -CH₃, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10

9. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein each R3 is H, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 10. A compound according to any one of claims 1 to 9 wherein R4 is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, and 4-methyl-1-piperazinyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A compound according to any one of claims 1 to 10 wherein R4 is 4-morpholinyl or 4-methyl-1-piperazinyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

12. A compound according to any one of claims 1 to 11 wherein R4 is 4-methyl-1-piperazinyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A compound according to claim 1 wherein:

25 A is CH;

X is CH;

R1 is -C(O)N(R3)₂, or -C(O)R4;

R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl, -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂;
each R3 is independently H or CH₃; and

30 R4 is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl, -NH(CH₂)₃OH and 4-methyl-1-piperazinyl;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

-60-

14. A compound according to claim 13 wherein,
A is CH;
X is CH;
5 R1 is -C(O)N(R3)₂, or -C(O)R4;
R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl;
each R3 is independently H or -CH₃; and
R4 is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl,
-NH(CH₂)₃OH and 4-methyl-1-piperazinyl;
10 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A compound according to claim 1 wherein:
A is CH;
X is N;
15 R1 is -C(O)N(R3)₂;
R2 is -C₃₋₄ alkyl; and
R3 is H or -CH₃; or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 20 16. A compound according to claim 1 wherein:
A is N;
X is CH;
R1 is -C(O)R3 or -C(O)R4;
R2 is -C₃₋₄ alkyl;
25 R3 is H or CH₃;
R4 is 4-morpholinyl, or
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound according to either claim 15 or 16 wherein R2 is *tert*-
30 butyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

-61-

18. A compound which is 4-[5-(3,5-Di-*tert*-butylphenyl)-1-[4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl]pyrazol-3-yl]benzoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 19. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 18, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient, or diluent.

10 20. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed by claim 18 and additionally comprising one or more therapeutic agents.

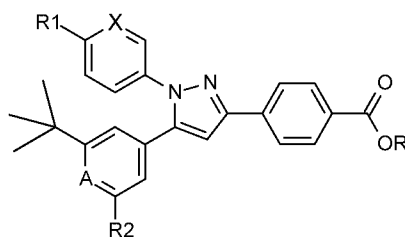
21. A method of treating osteoarthritic pain in a patient in need of treatment comprising administering to said patient an effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 19 or 20.

15 22. A compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 18 for use in therapy.

20 23. A compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 18, for use in the treatment of osteoarthritis.

24. Use of a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 18, for use in the manufacture of a medicament.

25 25. A compound according to formula II



II

wherein:

-62-

R is selected from C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl, and C₁₋₅ alkylphenyl;

A is CH or N;

X is CH or N

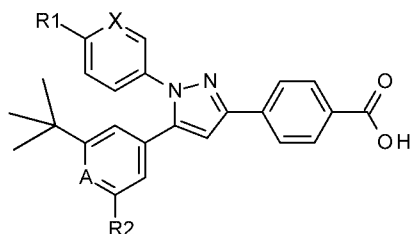
5 R1 is selected from: -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)N(R₃)₂, -C(O)R₄, and -NHSO₂CH₃;

R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl, -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂;

each R₃ is independently selected from: H and -CH₃;

R4 is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl,
10 -NH(CH₂)₃OH, and 4-methyl-1-piperazinyl; and
provided that when one of A or X is N, the other one of A or X is CH;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. A process of preparing a compound of formula I or a pharmaceutically
15 acceptable salt thereof,



I

wherein:

A is CH or N;

X is CH or N;

20 R1 is selected from: -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)N(R₃)₂, -C(O)R₄, and -NHSO₂CH₃;

R2 is selected from: -C₃₋₄ alkyl, -OCH(CH₃)₂, and -SCH(CH₃)₂;

each R₃ is independently selected from: H and -CH₃;

R4 is selected from: 4-morpholinyl, 1-piperidinyl, 4-thiomorpholinyl,
25 -NH(CH₂)₃OH, and 4-methyl-1-piperazinyl; and
provided that when one of A or X is N, the other one of A or X is CH;
said method comprising de-esterifying a compound of formula II;

II

R is selected from C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ haloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₄ alkyl-C₃₋₆ cycloalkyl, phenyl, and C₁₋₅ alkylphenyl to provide a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) which comprises peaks at:

- a) 5.4, 7.5, 14.6, and 19.9 ± 0.2 in 2 θ ; or
b) 5.4, 7.5, 14.6, 16.0, 19.4, and 19.9 ± 0.2 in 2 θ ; or
c) 5.4, 7.5, 14.6, 15.7, 16.0, 19.4, 19.9 and 22.1 ± 0.2 in 2 θ .

X-19317

1/1

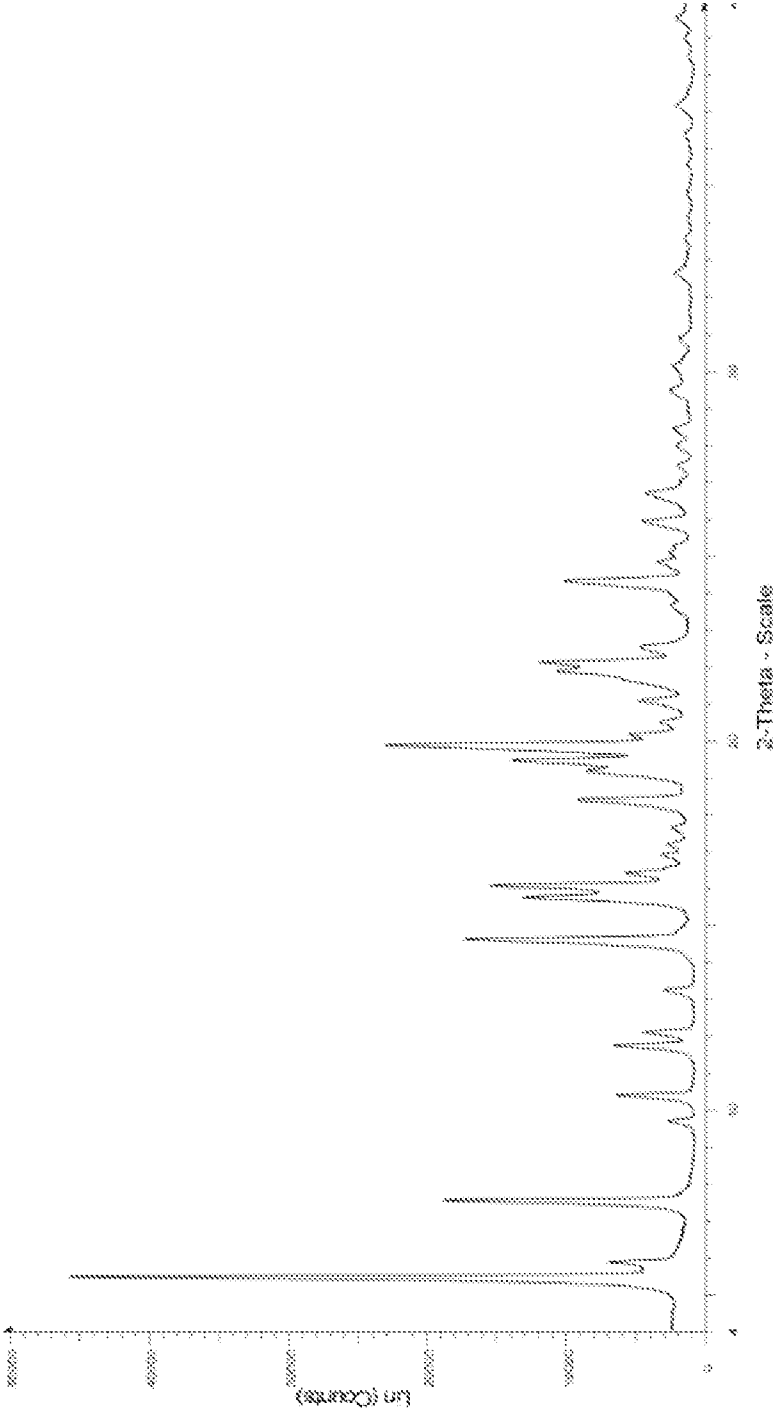


Figure 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/060995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/12 C07D401/04 A61K31/4439 A61K31/4965 A61K31/5377
A61K31/415 A61P19/00

ADD.

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 A61K A61P

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI 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.
A	Susana A'lvarez: "Retinoic acid receptor modulators: a perspective on recent advances and promises", Expert Opinion in Therapeutic Patents, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 55-63, XP055045183, DOI: 10.1517/13543776.2011.536531 Retrieved from the Internet: URL: http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/13543776.2011.536531 [retrieved on 2012-11-22] the whole document ----- -/-	1-27



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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 application or patent 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

22 November 2012

Date of mailing of the international search report

29/11/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/060995

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 434 178 A (TALLEY JOHN J [US] ET AL) 18 July 1995 (1995-07-18) cited in the application page 1, lines 8-12; claims 1-29 column 2, lines 40-50 column 25, lines 45-46 column 27, lines 22-23 -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/060995

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5434178	A	18-07-1995	AT 195118 T 15-08-2000
		AU 1171595 A 19-06-1995	
		CA 2177574 A1 08-06-1995	
		DE 69425442 D1 07-09-2000	
		DE 69425442 T2 08-02-2001	
		DK 0731796 T3 04-09-2000	
		EP 0731796 A1 18-09-1996	
		ES 2150545 T3 01-12-2000	
		GR 3034515 T3 29-12-2000	
		JP H09505830 A 10-06-1997	
		PT 731796 E 31-01-2001	
		US 5434178 A 18-07-1995	
		WO 9515318 A1 08-06-1995	

ANÁLOGOS DE PIRAZOL SUSTITUIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa
5 compleja caracterizada por destrucción progresiva de
estructuras peri-articulares y cartílago articular que
incluyen huesos, tejidos de articulación fibrosa asociados y
sinoviales. Las terapias de fármacos existentes pueden
reducir el dolor asociado con osteoartritis, pero con el
10 tiempo llegan a ser solamente moderadamente efectivas. Cada
uno de los estándares actuales de terapias actuales tiene
consideraciones variables de riesgo/beneficio. Los individuos
pueden llegar a ser refractarios a tratamientos de fármacos
específicos y/o están contraindicados para los tratamientos
15 debido a condiciones cardiovasculares y/o gástricas
intestinales pre-existentes o emergentes. Consecuentemente,
permanece una necesidad para opciones de tratamiento
adicional para tratar y aliviar dolor de osteoartritis.

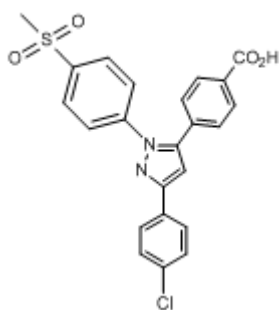
20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los retinoides (que incluyen agonistas del RAR), se
conocen por causar y/o exacerbar el dolor en modelos
animales, demuestran actividad catabólica para el cartílago,
e inducen procesos similares a osteoartritis en modelos
25 animales. Los compuestos los cuales presentan actividad

agonista RAR pueden proporcionar un régimen de tratamiento alternativo para pacientes que sufren de dolor por osteoartritis.

La Patente Estadounidense 5,464,178 describe
5 compuestos que incluyen el compuesto siguiente:



10

el cual se describe por ser útil para tratar dolor asociado con inflamación y artritis. Sin embargo, los compuestos no son descritos por presentar antagonismo gamma

15 RAR.

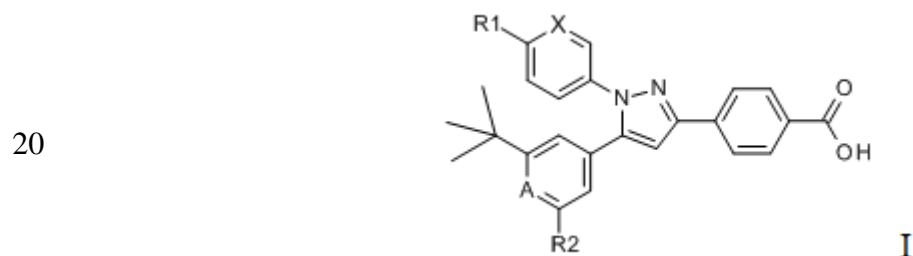
20

25

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un tratamiento alternativo para osteoartritis, y en particular, un tratamiento alternativo para el dolor asociado con osteoartritis. La presente invención también puede atender una o más deficiencias, tales como, una reducción en los riesgos de interacciones indeseadas con otros fármacos y el riesgo de condiciones cardiovasculares y/o gástricas intestinales pre-existentes o emergentes bajo el estándar de cuidado actual para regímenes de tratamiento de osteoartritis. Además, los compuestos de la presente invención se unen selectivamente a RAR γ y pueden proporcionar por lo tanto ventajas sobre agonistas del RAR no selectivos, los cuales pueden estar acompañados por un amplio espectro de efectos secundarios tóxicos.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene una Fórmula I siguiente:



en donde: A es CH o N; X es CH o N; R1 se selecciona de: -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)N(R₃)₂, -C(O)R₄, y -NHSO₂CH₃; R2 se selecciona de: -alquilo C₃₋₄, -OCH(CH₃)₂, y

25

-SCH(CH₃)₂; cada R₃ se selecciona independientemente de: H y
 -CH₃; R₄ se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo,
 4-tiomorfolinilo, -NH(CH₂)₃OH, y 4-metil-1-piperazinilo; y
 siempre que cuando uno de A o X es N el otro de A o X es CH;
 5 o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona
 compuestos de Fórmula I anterior, o sales de los mismos
 farmacéuticamente aceptables, en donde tanto A como X son CH.
 En otra forma A es N y X es CH. En todavía aún otra forma A
 10 es CH y X es N.

La presente invención también proporciona
 compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos
 farmacéuticamente aceptables, en donde R₁ se selecciona de -
 C(O)N(R₃)₂ o -C(O)R₄. En otras modalidades cuando R₁ se
 15 selecciona de -C(O)N(R₃)₂ o -C(O)R₄; R₂ se selecciona de:
 -alquilo C₃₋₄ -OCH(CH₃)₂, y -SCH(CH₃)₂; más preferiblemente R₂
 es isopropilo, *terc*-butilo y -SCH(CH₃)₂. En otra forma, cuando
 R₁ se selecciona de -C(O)N(R₃)₂ o -C(O)R₄, R₂ se selecciona
 de: isopropilo, *terc*-butilo -OCH(CH₃)₂, y -SCH(CH₃)₂; cada R₃
 20 es independientemente H, o -CH₃, y R₄ se selecciona de: 4-
 morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo y
 4-metil-1-piperazinilo. En otra forma R₁ es -C(O)N(R₃)₂, R₂ se
 selecciona de: isopropilo, *terc*-butilo -OCH(CH₃)₂, y -
 SCH(CH₃)₂; y R₃ es independientemente H, o -CH₃. En otra
 25 forma, R₁ es -C(O)R₄; R₂ se selecciona de: -alquilo C₃₋₄, --

OCH(CH₃)₂, y -SCH(CH₃)₂; y R₄ se selecciona de 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, y 4-metil-1-piperazinilo. Más preferiblemente R₁ es -C(O)R₄; R₂ se selecciona de: isopropilo, *terc*-butilo y -SCH(CH₃)₂; y R₄ es 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, y 4-metil-1-piperazinilo. Más preferiblemente R₁ es -C(O)R₄; R₂ se selecciona de: isopropilo, *terc*-butilo y -SCH(CH₃)₂; y R₄ es 4-morfolinilo o 4-metil-1-piperazinilo. Todavía aún más preferiblemente, R₁ es -C(O)R₄; R₂ es *terc*-butilo; y R₄ es 4-metil-1-piperazinilo.

La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde, R₂ se selecciona preferiblemente de: -alquilo C₃₋₄, y -SCH(CH₃)₂. Más preferiblemente R₂ se selecciona de: isopropilo, *terc*-butilo, y -SCH(CH₃)₂. Todavía más preferiblemente el R₂ es isopropilo o *terc*-butilo.

En una modalidad la presente invención también proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde cada R₃ es -CH₃. En otra modalidad la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde cada R₃ es H.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos farmacéuticamente

aceptables, en donde R4 es se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, y 4-metil-1-piperazinilo o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Más preferiblemente, R4 es se selecciona de: 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, y 4-metil-1-piperazinilo. Más preferiblemente R4 es 4-morfolinilo o 4-metil-1-piperazinilo. Todavía más preferiblemente R4 es 4-metil-1-piperazinilo.

La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde A es CH; R1 se selecciona de: $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, y $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$; R2 se selecciona de: -alquilo C_{3-4} , $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$; cada R3 es independientemente H o $-\text{CH}_3$; y R4 se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ y 4-metil-1-piperazinilo.

La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde A es CH; X es CH; R1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)_2$, o $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$; R2 se selecciona de: -alquilo C_{3-4} , $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$; cada R3 es independientemente H o $-\text{CH}_3$; y R4 se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ y 4-metil-1-piperazinilo; o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos

farmacéuticamente aceptables, en donde A es CH; X es CH; R1 es $-C(O)N(R3)_2$, o $-C(O)R4$; R2 se selecciona de: -alquilo C₃₋₄; cada R3 es independientemente H o $-CH_3$; y R4 se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, 5 $-NH(CH_2)_3OH$ y 4-metil-1-piperazinilo.

La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde A es CH; X es N; R1 es $-C(O)N(R3)_2$ y R2 es -alquilo C₃₋₄; R3 es H o $-CH_3$. 10 Preferiblemente R2 es *terc*-butilo.

La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula I, o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables, en donde A es N; X es CH; R1 es $-SO_2CH_3$ o $-C(O)N(CH_3)_2$; y R2 es -alquilo C₃₋₄. Preferiblemente 15 R2 es *terc*-butilo.

Un compuesto particularmente preferido de la presente invención es ácido 4-[5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto en cualquiera de las formas descritas anteriormente por la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un portador, excipiente o diluyente 25 farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto en cualquiera de las formas descritas anteriormente por la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,
5 al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos.

La presente invención proporciona un método de tratamiento de osteoartritis en un paciente en necesidad del tratamiento. El método comprende administrar una cantidad
10 efectiva de un compuesto, en cualquiera de las formas descritas anteriormente por la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable al paciente.

La presente invención también proporciona un método de tratamiento de osteoartritis en un paciente en necesidad
15 del tratamiento. El método comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto en cualquiera de las formas descritas anteriormente por la Fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable al paciente.

20 La presente invención también proporciona un compuesto en cualquiera de las formas descritas anteriormente por la Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en terapia.

La presente invención también proporciona un
25 compuesto en cualquiera de las formas descritas anteriormente

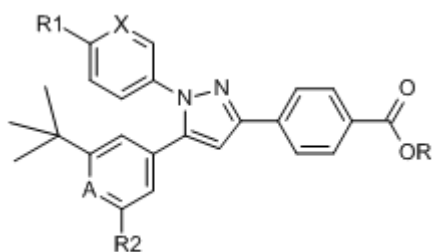
por la Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de osteoartritis, más particularmente para el tratamiento de dolor asociado con osteoartritis.

5 La presente invención también proporciona un compuesto en cualquiera de las formas descritas anteriormente por la Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para uso en la manufactura de un medicamento. Preferiblemente el medicamento es para tratar osteoartritis.

10 Todavía más preferiblemente el medicamento es para tratar el dolor asociado con osteoartritis.

La presente invención también proporciona un intermediario de conformidad con la Fórmula II

15



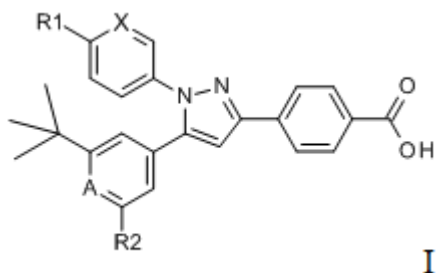
II

en donde: R se selecciona de alquilo C₁₋₄,
 20 haloalquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y alquilfenilo C₁₋₅; A es CH o N; X es CH o N R₁ se selecciona de: -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)N(R₃)₂, -C(O)R₄, y -NHSO₂CH₃; R₂ se selecciona de: -alquilo C₃₋₄, -OCH(CH₃)₂, y -SCH(CH₃)₂; cada R₃ se selecciona independientemente de: H y
 25 -CH₃; R₄ se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo,

4-tiomorfolinilo, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, y 4-metil-1-piperazinilo; y siempre que cuando uno de A o X es N, el otro de A o X es CH.

La presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I,

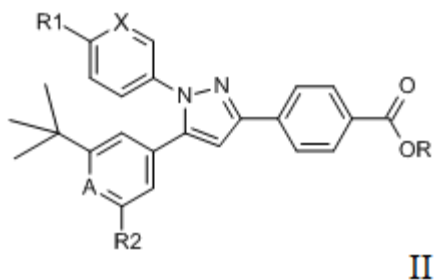
5



10

A es CH o N; X es CH o N; R1 se selecciona de: $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, y $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$; R2 se selecciona de: -alquilo C_{3-4} , $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$; cada R3 se selecciona independientemente de: H, y $-\text{CH}_3$; R4 se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, y 4-metil-1-piperazinilo. El proceso comprende des-esterificar un compuesto de Fórmula II;

15



20

en donde R1-R4 son como se describe anteriormente y R se selecciona de: alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , -cicloalquilo C_{3-6} , alquil C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, y -alquilfenilo C_{1-5} para proporcionar un compuesto de fórmula I,

25

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto el cual es ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico
5 en forma cristalina caracterizado por un patrón de difracción en polvo de rayos-X obtenido de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) el cual comprende picos a: a) 5.4, 7.5, 14.6, y 19.9 +/- 0.2 in 2 θ ; o b) 5.4, 7.5, 14.6, 16.0, 19.4, y 19.9 +/- 0.2 in 2 θ ; o c) 5.4, 7.5, 14.6, 15.7, 16.0, 19.4, 19.9 y 22.1 +/-0.2
10 in 2 θ .

La Figura 1 es un espectrograma de un patrón de XRD representativo para ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico cristalino. El espectrograma de XRD se obtuvo como se
15 describe abajo.

El término alquilo como se usa en la presente se refiere a un sustituyente de carbono el cual puede ser una cadena recta, por ejemplo, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃ o una cadena ramificada, es decir, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃ o -CH₂CH(CH₃)₂.

20 Preferiblemente para todas las formas de los compuestos descritos anteriormente, la cadena alquilo para el grupo sustituyente R₂ es una cadena alquilo ramificada, preferiblemente un grupo isopropilalquilo o un grupo terc-butilo.

25 El término haloalquilo C₁₋₄ como se usa en la

presente se refiere a un sustituyente hidrocarburo de uno a cuatro carbonos donde uno o más de los hidrógenos se reemplaza con un halógeno. El haloalquilo puede ser un perhaloalquilo donde todos los átomos de hidrógeno son reemplazados con un átomo de halógeno. Alternativamente 1, 2, 3 o más hidrógenos, pueden ser reemplazados por un halógeno. Además los halógenos no necesitan estar unidos al mismo átomo de carbono.

Un "paciente" se refiere a un mamífero, preferiblemente un humano.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de los compuestos de la invención considerados por ser aceptables para uso clínico y/o veterinario. Sales farmacéuticamente aceptables y metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, Enero 1977.

Los términos y abreviaturas usadas en los presentes Esquemas de reacción, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos, tienen sus significados normales a menos que se designe de otro modo.

Como se usa en la presente, los siguientes términos

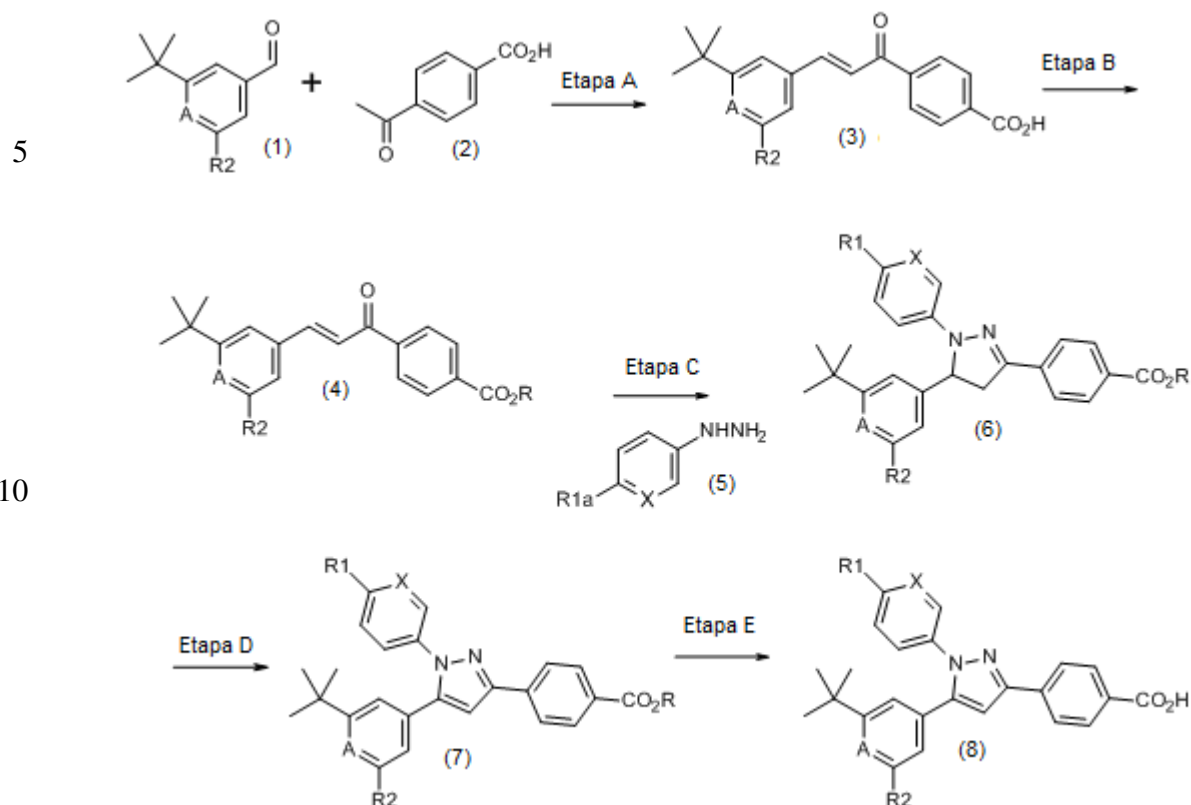
tienen los significados indicados: "AcOH" se refiere a ácido acético, "ATRA" se refiere al ácido trans-retinoico; "BOP" se refiere a hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio; "CDI" se refiere a 1,1'-
5 carbonildiimidazol; "CHAPS" se refiere a hidrato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propansulfonato; "DCM" se refiere a diclorometano; "DDQ" se refiere a 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona o 4,5-dicloro-3,6-dioxo-ciclohexa-1,4-dien-1,2-dicarbonitrilo; "DMF" se refiere a
10 dimetilformamida; "DMSO" se refiere a metil sulfóxido; "DTT" se refiere a ditiotreitól; "EDCI" se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "EtOH" se refiere a etanol; "FBS" se refiere a suero bovino fetal; "HEPES" se refiere a ácido
15 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinatansulfónico; "HOBT" se refiere a hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; LC-ES/MS se refiere a espectroscopia de masas de electrorrocío de cromatografía líquida; "MeOH" se refiere a metanol; "MTBE" se refiere a metil *t*-butil éter; "PCPNiCl" se refiere al reactivo en donde
20 los átomos de fósforo-carbono-fósforo están unidos al níquel en un complejo tipo pinza; "SPA" se refiere a ensayo de proximidad de escintilación; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; y "TTNPB" se refiere a ácido tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico.
25

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados por una variedad de procedimientos conocidos en el ámbito así como también los procedimientos generales ilustrados en los Esquemas de reacción 1-5 abajo. Sin embargo, la siguiente discusión NO está propuesta para ser limitante al alcance de la presente invención en cualquier forma. Por ejemplo, las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas descritas pueden ser combinadas en diferentes formas, o en conjunto con etapas de diferentes esquemas de reacción, para preparar compuestos adicionales de la presente invención.

Los reactivos y materiales de partida son fácilmente disponibles para uno de habilidad ordinaria en la técnica o pueden ser elaborados por procedimientos los cuales son seleccionados de técnicas estándares de química orgánica y heterocíclica, y los procedimientos descritos en los Ejemplos siguientes.

Los sustituyentes R1, R2, R3, A, y X son definidos como se indica previamente. Otras variables son definidas en el texto que acompaña a los Esquemas de reacción. A menos que se especifique lo contrario, la nomenclatura de las siguientes Preparaciones y Ejemplos se hace usando la característica de nomenclatura de IUPAC en Symyx Draw® versión 3.2 (Symyx Solutions, Inc.).

Esquema de reacción 1



El Esquema de reacción 1 ilustra la síntesis de compuestos de la invención como se muestra por la fórmula (8).

20 En la Etapa A, un aldehído de fórmula (1) (A = CH o N) es condensado con ácido 4-acetilbenzoico (2) para proporcionar un ácido propenilbenzoico de fórmula (3). La reacción procede en una mezcla de EtOH y agua a una temperatura de 10 a 80 °C por 12 h a 2 días.

25 En la Etapa B, ácido propenilbenzoico (3) es esterificado a un benzoato (4) usando catálisis ácida;

preferiblemente el benzoato es benzoato de metilo preparado usando ácido metansulfónico en MeOH a -10 a 50 °C por 4 a 24 h.

En la Etapa C, benzoato (4) se hace reaccionar con
5 un fenilo o piridil hidrazina de fórmula (5) ($X = CH$ o N) para proporcionar un dihidropirazol de fórmula (6). Condiciones preferidas usan una mezcla de 1-butanol y ácido acético a una temperatura de 70 °C a la temperatura de reflujo del solvente por 8 a 24 h.

10 En la Etapa D, dihidropirazol (6) es oxidado a un benzoato de pirazol de fórmula (7). La literatura proporciona una variedad de opciones para los expertos en la técnica para tal oxidación. Condiciones preferidas hacen uso de óxido de manganeso (IV) en una mezcla de 1,2-dicloroetano y ácido
15 acético a 50 °C a la temperatura de reflujo del solvente por 4 a 24 h. Otras condiciones preferidas usan DDQ en tolueno a reflujo.

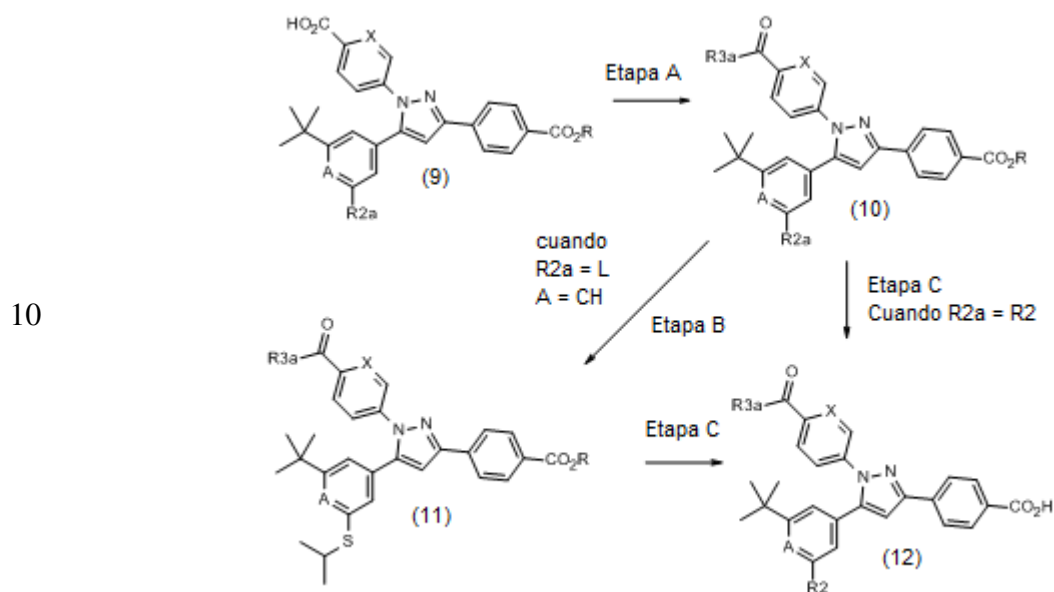
En la Etapa E, benzoato de pirazol (7) es hidrolizado a un ácido pirazol benzoico de fórmula (8) usando
20 una base inorgánica, preferiblemente hidróxido de litio en una mezcla de THF/MeOH o THF/MeOH/agua por 4 a 24 h a 0 a 60 °C.

Los benzaldehídos o piridin-4-carboxaldehídos de fórmula (1) son comercialmente disponibles o pueden ser
25 fácilmente preparados por procedimientos de la literatura.

Del mismo modo, las fenil y piridil hidrazinas de fórmula (5) son comercialmente disponibles o pueden ser fácilmente preparadas.

5

Esquema de reacción 2



15

El Esquema de reacción 2 ilustra un medio alternativo para elaborar compuestos de la invención (12) where R_{2a} = I o R₂, y R_{3a} es N(R₃)₂ o R₄.

En la Etapa A, un ácido benzoico o un ácido picolínico (9) es amidado para formar una benzamida o piridincarboxamida de fórmula (10). Existe una variedad de reactivos de acoplamiento y condiciones de reacción disponibles para el experto en la técnica para hacer una amida de un ácido carboxílico. Condiciones preferidas usan BOP como un reactivo de acoplamiento, en un solvente inerte, tal como DMF, con una base orgánica, tal como

20

25

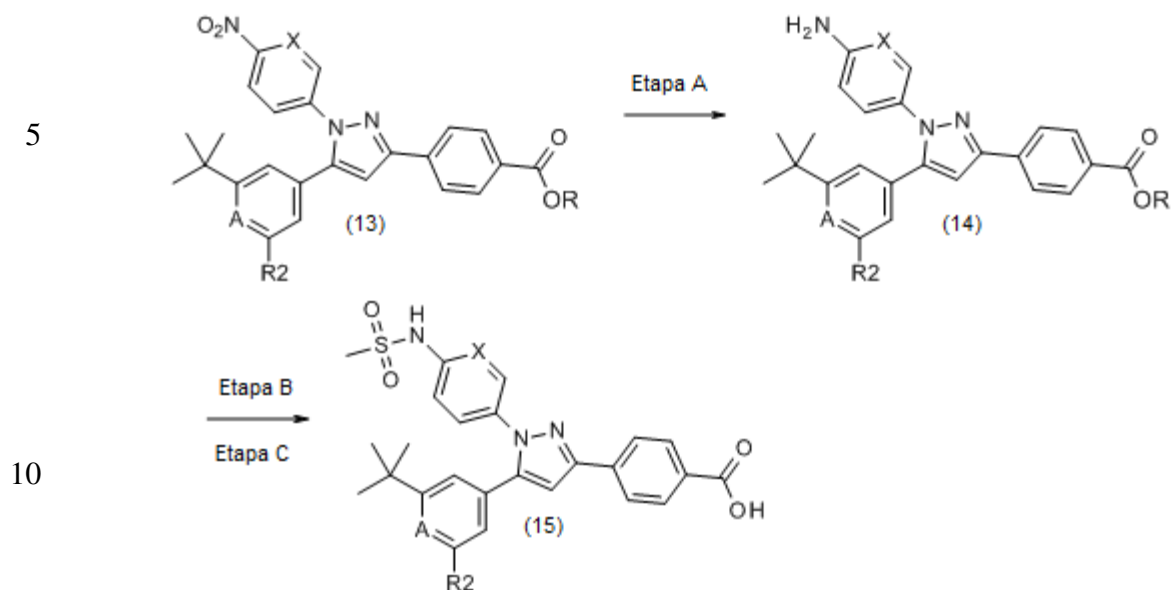
diisopropiletilamina en la presencia de la amina apropiada. Otras condiciones referidas usan EDCI y HOBT en diclorometano. Alternativamente, el carbonilimididazol se hace *in situ* usando CDI y después haciéndolo reaccionar con la amina.

En la Etapa B, cuando R2a = I y A = CH, el yodo *t*-butilfenilo (10) es transformado al isopropiltiofenilo de fórmula (11). La reacción se realiza en un solvente inerte, tal como DMF, usando 1,2-diisopropilsulfano, en la presencia de zinc y un complejo de pinza PCP de níquel, tal como [NiCl{C₆H₃-2,6-(OPPh₂)₂}] (*Tetrahedron Lett.* **2006**, 49, 5059). La reacción procede a una temperatura de 80 - 120 °C por 4 - 24 h.

En la Etapa C, el benzoato de fórmula (11) o (10) es hidrolizado como se describe previamente para el Esquema de reacción 1, Etapa E.

El ácido benzoico o ácido picolínico (9) puede ser elaborado ciclizando la hidrazina correspondiente con un benzoato de metilpropenoilo (3) como se describe para el Esquema de reacción 1, Etapa C.

Esquema de reacción 3



El Esquema de reacción 3 ilustra modificaciones químicas adicionales que conducen a compuestos de la invención (15).

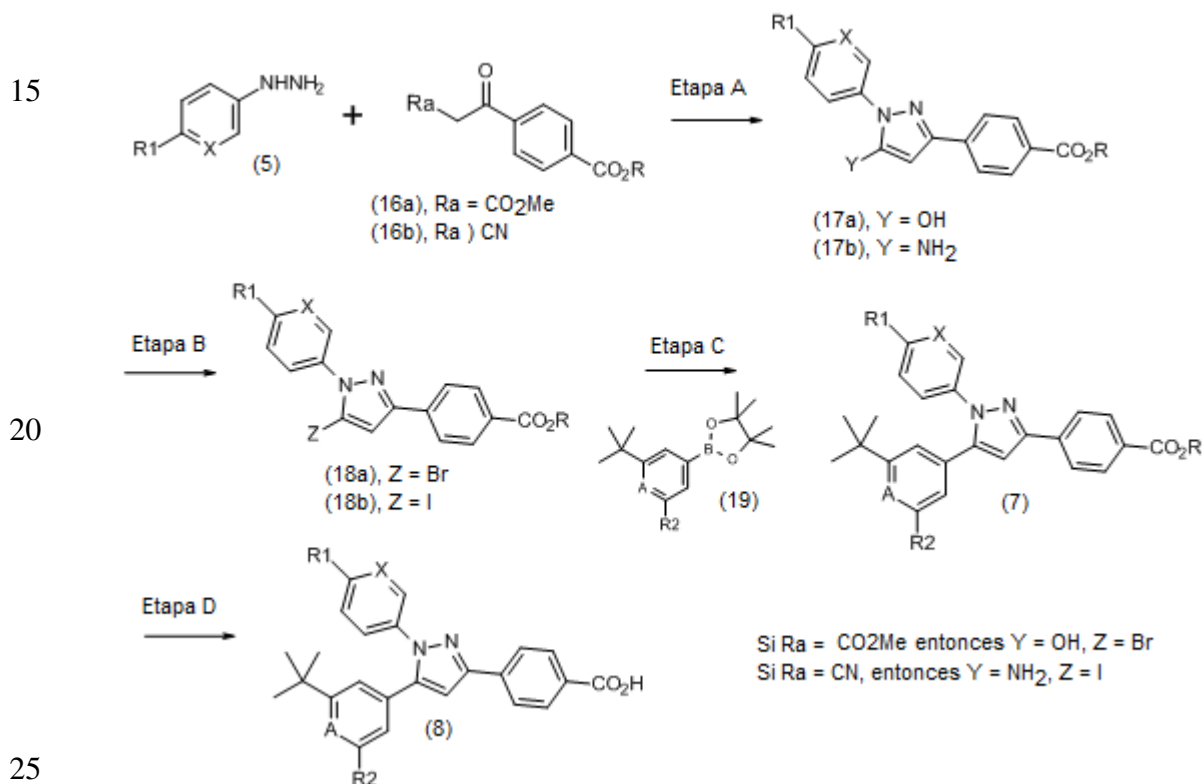
El nitrofenilo o 2-nitropiridilo (13) puede ser elaborado ciclizando la hidrazina correspondiente con un benzoato de propenoilo (4) como se describe para el Esquema de reacción 1, Etapa C. 4-(Nitrofenil)hidrazina y 5-hidrazinil-2-nitro-piridina son comercialmente disponibles o pueden ser elaborados usando química conocida en la técnica. Alternativamente, la anilina o 2-aminopiridina (14) se puede obtener usando otros intermediarios de fenilhidrazina o hidrazinopiridina los cuales son entonces transformados a la amina libre por el experto en la técnica. Si es necesario,

pueden ser usados grupos protectores apropiados.

En la Etapa A, un nitrofenilo o 2-nitropiridilo de fórmula (13) se reduce a la anilina o 2-aminopiridilo de fórmula (14). La reducción se realiza en una mezcla de solvente de MeOH y agua en la presencia de hierro y cloruro de amonio. La reacción se calienta a temperatura de reflujo por 1-8 horas.

Después de la reducción, la amina resultante es sulfonada en la Etapa B usando cloruro de metansulfonilo en la presencia de piridina. La hidrólisis, Etapa C, es como se describe previamente en el Esquema de reacción 1, Etapa E.

Esquema de reacción 4



El Esquema de reacción 4 ilustra una ruta alterna para construir el núcleo pirazol, conduciendo a compuestos de la invención (8).

En la Etapa A el fenil o piridil hidrazina (5) es
5 Ciclizado con 4-(2-metoxycarbonil-acetil)-benzoato(16a, Ra = CO₂Me) o con un 4-(2-cianoacetil)benzoato (16b, R = CN) para proporcionar el hidroxipirazol (17a, Y = OH) (*Synlett* **2004**, 795) o aminopirazol (17b, Y = NH₂) respectivamente. La reacción procede en un solvente prótico, tal como MeOH (para
10 el benzoato de metilo), a la temperatura de reflujo del solvente.

En la Etapa B, el hidroxipirazol (17a) y el aminopirazol (17b) son transformados al bromopirazol (18a) y al yodopirazol (18b), respectivamente. El bromopirazol (18a)
15 se forma usando tribromuro de fósforo en un solvente inerte tal como acetonitrilo, a la temperatura de reflujo del solvente. El yodopirazol (18b) se forma por desaminación oxidativa del aminopirazol (17b) usando un nitrito de alquilo, tal como isoamil nitrito o *t*-butil nitrito, en la
20 presencia de una fuente de yoduro adecuada tal como yoduro de cobre(I) con o sin la adición de diyodometano. La reacción toma lugar en un solvente inerte, tal como acetonitrilo, a 60 - 85 °C durante 1 a 12 h.

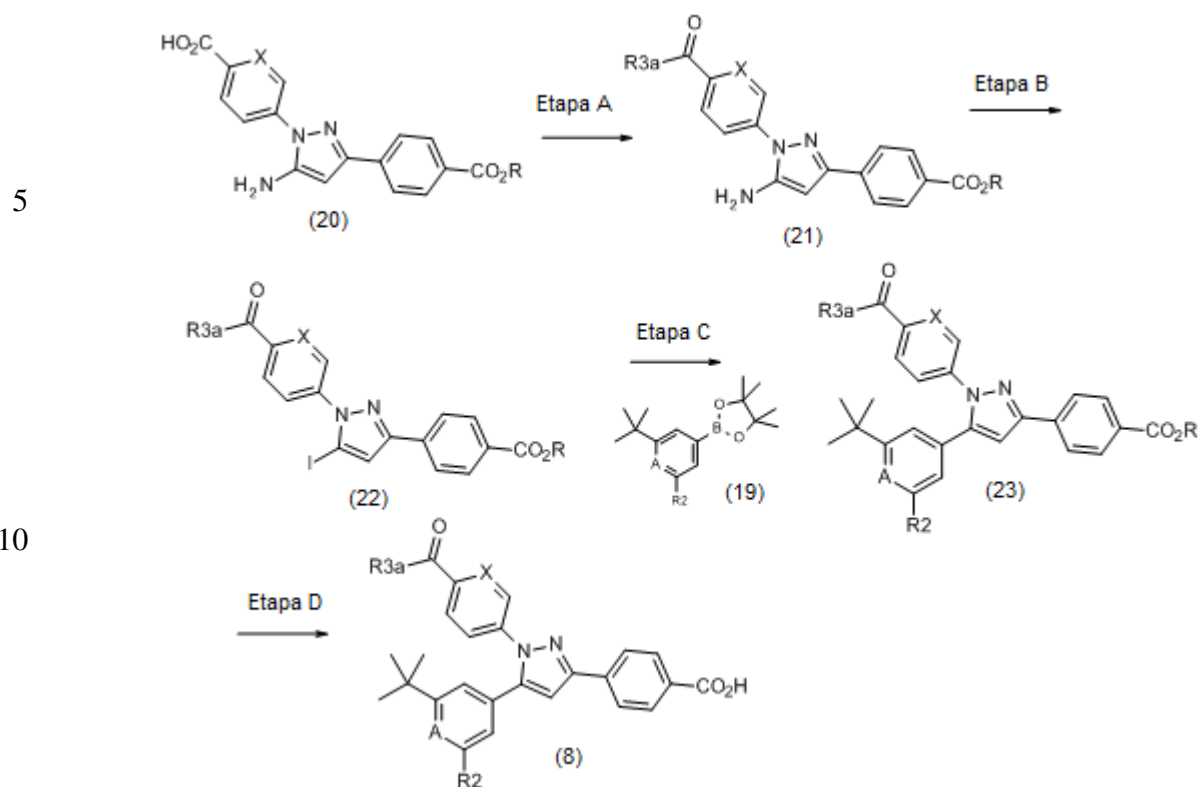
En la Etapa C, un *terc*-butilfenil o *terc*-piridil
25 pirazol de fórmula (7) se obtiene usando una reacción de

acoplamiento cruzado entre el bromo o yodopirazol (18a o 18b) y un éster de fenil o 4-piridil boronato (19). Aunque el éster de boronato se muestra, se conocerá por un experto en la técnica que los ácidos borónicos pueden funcionar
5 igualmente así como también en reacciones Suzuki tales como estos. Además, se conoce por el experto en la técnica que existen varias condiciones de reacción y catalizadores de Pd que pueden ser usadas en tal reacción. Las condiciones preferidas cuando Z = Br (18a) usan un catalizador de
10 paladio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), en un solvente inerte tal como THF, en la presencia de una base inorgánica tal como carbonato de sodio acuoso. La reacción procede durante 2 - 24 h a aproximadamente 50 a 65 °C. Condiciones preferidas cuando Z = I (18b) hacen uso de
15 cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) en una mezcla de solvente de THF/agua en la presencia de una base inorgánica, tal como carbonato de potasio. La reacción procede durante 2 - 24 h a aproximadamente 60 °C a la temperatura de reflujo del solvente.

20 La hidrólisis, Etapa D, es como se describe previamente en el Esquema de reacción 1, Etapa E.

Los ésteres de boronato (19) o ácidos borónicos análogos pueden ser fácilmente elaborados usando procedimientos de literatura o adaptando procedimientos de
25 literatura (véase por ejemplo *Org Syn* **2005**, 82, 126).

Esquema de reacción 5



15 El Esquema de reacción 5 ilustra otra ruta sintética para elaborar compuestos de la invención (8) donde R3a es N(R3)₂ o R4.

En la Etapa A, el ácido aminopirazolbenzoico o ácido picolínico (20) es acilado para formar una benzamida o
 20 piridincarboxamida de fórmula (21). Existe una variedad de reactivos de acoplamiento y condiciones de reacción adecuadas para el experto en la técnica para hacer una amida de un ácido carboxílico. Condiciones preferidas usan CDI, en un solvente inerte tal como THF, para hacer el carbonilimidazol
 25 *in situ*. Esto es seguido por reacción con una amina cíclica,

tal como, morfolina, tiomorfolina, piperidina, o 1-metilpiperazina a 45 a 70 °C.

En la Etapa B, el aminopirazol (21) es convertido al yodopirazol (22) usando una reacción Sandmeyer, como se describe previamente para el Esquema de reacción 4, Etapa B.

En la Etapa C, la reacción de acoplamiento cruzado entre el yodopirazol (22) y el éster de fenil o 4-piridilboronato (o ácido borónico) procede esencialmente como se describe previamente en el Esquema de reacción 4, Etapa C, la cual es seguida por hidrólisis en la Etapa D.

Preparación 1

3,5-Di-*terc*-butilbenzaldehído

Se disolvió 1-bromo-3,5-di-*terc*-butilbenceno (5.00 g, 18.57 mmol) en THF (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a -78 °C. Lentamente se agregó *n*-butillitio (2.5 M en hexanos) (22.29 mL, 55.72 mmol) a -78 °C. Se agitó a -78 °C por aproximadamente 30 min. Se agregó DMF (4.31 mL, 55.72 mmol) por goteo. Se calentó la mezcla a 0 °C y se agitó por 2.5 h. Se vertió NH₄Cl acuoso (30 mL) en la mezcla. Se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄; filtraron; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo usando cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0-10% de EtOAc/éter de petróleo para

proporcionar el compuesto del título (2.96 g, 73%) como un sólido blanco. LC-ES/MS m/z 219 [M+H]⁺.

Preparación 2

1-(Bromometil)-3-*terc*-butil-5-yodo-benceno

5 Se disolvió 1-*terc*-butil-3-yodo-5-metilbenceno (1.14 g, 4.14 mmol) en tetracloruro de carbono (20 mL). Se agregó peróxido de benzoilo (0.04 g, 0.166 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo, y se agregó N-bromosuccinimida (1.47 g, 8.28 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura de reflujo. Se vertió la reacción en agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (2 × 50 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con NaHCO₃ saturado (50 mL), secaron sobre Na₂SO₄; filtraron; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo por 15 cromatografía instantánea para proporcionar 1-(bromometil)-3-*terc*-butil-5-yodo-benceno como una mezcla con 1-*terc*-butil-3-(dibromometil)-5-yodobenceno (1.24 g) (aproximadamente 1.5/1 relación de mono-bromo/dibromo. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29-1.30 (m, 9H), 1.31-1.32 (m, 6H), 4.39 (s, 2H), 6.53 (s, 0.43H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (s, 0.43H), 7.56 (s, 1H), 7.62- 20 7.65 (m, 1.49H), 7.74 (s, 0.56H).

Preparación 3

3-*terc*-Butil-5-yodo-benzaldehído

Se disolvió 1-(bromometil)-3-*terc*-butil-5-yodo- 25 benceno (3.80 g, 10.76 mmol) en dimetil sulfóxido (20 mL). Se

calentó a 100 °C y se agitó 4 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente. Se dividió la mezcla entre agua (40 mL) y EtOAc (40 mL). Se secó la porción orgánica sobre Na₂SO₄; filtró; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión
5 reducida. Se purificó por cromatografía instantánea (sistema Biotage®, cartucho 80 g) con un gradiente de 0-5% de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1.90 g, 61%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 9H), 7.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

10

Preparación 4

3-Bromo-5-*terc*-butilfenol

Bajo una atmósfera de nitrógeno se disolvió 1,3-dibromo-5-*terc*-butilbenceno (10.00 g, 34.25 mmol) en THF (30 mL). Se enfrió a -78 °C. Lentamente se agregó *n*-butillitio
15 (2.5 M en hexanos) (14.38 mL, 35.96 mmol) a -78 °C. Se agitó la mezcla resultante por 30 min a -78 °C. Se agregó trimetoxiborano (4.88 mL, 42.81 mmol) durante 10 min. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h. Se enfrió la mezcla a 0 °C. Se agregó AcOH (13.74 mL, 239.72 mmol) y
20 se agitó por 10 min. Lentamente se agregó peróxido de hidrógeno (4.11 mL, 134.93 mmol) y agua (0.718 mL) y se agitó 3 h. Se agregó agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera. Se purificó el material crudo por cromatografía instantánea, eluyendo con
25 éter de petróleo/EtOAc (10:1) para proporcionar el compuesto

del título (6.46 g, 82%). LC-ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 227/229 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Preparación 5

1-Bromo-3-*terc*-butil-5-isopropoxi-benceno

5 Se disolvió 3-bromo-5-*terc*-butilfenol (2.00 g, 8.73 mmol) y 2-bromopropano (1.27 mL, 13.09 mmol) en DMF (10 mL). Se agregó carbonato de potasio (3.62 g, 26.19 mmol). Se calentó a 50 °C y se agitó 2 h. Se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó la mezcla de reacción con agua (3 × 20 mL). Se secó
10 y concentró la porción orgánica bajo presión reducida. Se purificó la mezcla cruda por cromatografía instantánea, eluyendo con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (2.00 g, 85%) como un líquido claro. ^1H NMR (CDCl_3 300 MHz) δ 1.28 (s, 9H), 1.32–1.36 (d, 6H), 4.47–4.52 (m, 1H), 6.81–6.86 (m, 2H), 7.06–7.08 (t, 1H).
15

Preparación 6

3-*terc*-Butil-5-isopropoxi-benzaldehído

Se disolvió 1-bromo-3-*terc*-butil-5-isopropoxibenceno (2.00 g, 7.38 mmol) en THF (50 mL) bajo una
20 atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la solución a -78 °C. Se agregó *n*-butyllitio (2.5 M en hexanos) (8.85 mL, 22.12 mmol) a -78 °C lentamente para mantener la temperatura bajo -70 °C. Se agitó la mezcla por 30 min a -78 °C. Se agregó DMF (1.71 mL, 22.12 mmol) por goteo en la mezcla a -78 °C. Se calentó
25 la mezcla a 0 °C y se agitó 2.5 h. Se apagó la reacción con

acuoso NH_4Cl . Se extrajo con EtOAc y se secaron los orgánicos combinados sobre Na_2SO_4 ; filtró; y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía instantánea sobre sílice, eluyendo con un gradiente de
 5 aproximadamente 0-10% de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1.35 g, 83%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.34 (s, 9H), 1.35-1.37 (t, 6H), 4.59-4.67 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.45-7.46 (t, 1H), 9.95 (s, 1H).

Preparación 7

10 Ácido 4-[(E)-3-(3,5-di-*terc*-Butilfenil)prop-2-enoil]benzoico
 Se disolvió ácido 4-acetilbenzoico (15.00 g, 91.37 mmol) en etanol (80 mL), y agua (40 mL). Se agregó hidróxido de sodio (3.65 g, 91.26 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 30 min. Se agregó 3,5-di-*terc*-
 15 butilbenzaldehído (20.00 g, 91.60 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 2 días. Se apagó la reacción con HCl 2N (10 mL). Se ajustó a aproximadamente pH = 2 con HCl 2N (20 mL). Se filtró el sólido blanco resultante, lavando con etanol (100 mL). Se secó el sólido bajo presión reducida para
 20 proporcionar el compuesto del título (18.30 g, 55%) como un sólido blanco. LC-ES/MS m/z 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Se prepararon los intermediarios en la Tabla 1 abajo, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la Preparación 7, usando el benzaldehído
 25 apropiado con ácido 4-acetilbenzoico y 1.05 - 1.1 eq de NaOH

sólido o NaOH 5N. Se filtraron los sólidos después de la acidificación, lavando con éter de petróleo.

Tabla 1

5	Prep	Estructura y Nombre Químico	LC-ES/MS m/z o NMR
	8	4-[(E)-3-(3- <i>terc</i> -Butil-5-yodo-fenil)prop-2-enoil]benzoico ácido	435 [M+H] ⁺
10	9*	4-[(E)-3-(3- <i>terc</i> -Butil-5-isopropoxi-fenil)prop-2-enoil]benzoico ácido	¹ H NMR (300 HMz, CDCl ₃ ,) consistente

*5/1 relación de EtOH/agua.

Preparación 10

4-[(E)-3-(3,5-di-*terc*-butilfenil)prop-2-enoil]benzoato de metilo

Se disolvió ácido 4-[(E)-3-(3,5-di-*terc*-butilfenil)prop-2-enoil]benzoico (2.30 g, 6.31 mmol) en metanol (250 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó ácido metansulfónico (4.14 mL, 63.10 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante la noche, se dejó calentar a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se agregó EtOAc (100 mL) a la mezcla. Se lavaron los orgánicos con NaHCO₃ acuoso (50 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄; filtró; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía

instantánea eluyendo con un gradiente de 0-10% de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1.90 g, 80%) como un sólido blanco. LC-ES/MS m/z 379 [M+H]⁺.

Se prepararon los intermediarios en la Tabla 2
 5 abajo, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la Preparación 10, usando el ácido propenoilbenzoico apropiado.

Tabla 2

10	Prep	Estructura y Nombre Químico	LC-ES/MS m/z o NMR
	11	4-[(E)-3-(3- <i>terc</i> -butil-5-yodo-fenil)prop-2-enoil]benzoato de metilo	449 [M+H] ⁺
15	12	4-[(E)-3-(3- <i>terc</i> -butil-5-isopropoxi-fenil)prop-2-enoil]benzoato de metilo	¹ H NMR (300 HMz, CDCl ₃ ,) consistente

Preparación 13

2-Metilsulfanil-5-nitro-piridina

Se disolvió 2-cloro-5-nitropiridina (2.20 g, 13.88
 20 mmol) y trietilamina (3.00 mL, 21.52 mmol) en metanol (20 mL). Se agregó metil mercaptida de sodio (1.00 g, 14.27 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. Concentró la solución de reacción bajo presión reducida. Se agregó 10% de K₂CO₃ acuoso al residuo resultante. Se extrajo
 25 la mezcla con diclorometano 3 veces. Se secaron las porciones

orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , filtró, y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2.3 g, 13.51 mmol, 97%) como un sólido amarillo. LC-ES/MS m/z 171 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Preparación 14

2-Metilsulfonil-5-nitro-piridina

Se disolvió 2-(metiltio)-5-nitropiridina (2.30 g, 13.51 mmol) en acetona (20 mL). Se agregó ácido sulfúrico 2N (25 mL, 50.00 mmol) por goteo. Se agregó KMnO_4 (3.00 g, 18.98 mmol) en agua (50 mL) por goteo a la suspensión resultante. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el sólido. Se agitó el sólido con una mezcla calentada de EtOH/MeOH (10:1). Se filtró la mezcla heterogénea resultante a través de 2 cm de sílice para remover la sal insoluble. Se concentró lo filtrado para proporcionar el compuesto del título (1.80 g, 66%) como un sólido amarillo pálido. LC-ES/MS m/z 203 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

15

Preparación 15

6-Metilsulfonilpiridin-3-amina

20

25

Se disolvió 2-(metilsulfonil)-5-nitropiridina (1.80 g, 8.90 mmol) en agua (25 mL) y metanol (25 mL). Se agregó hierro (1.49 g, 26.68 mmol), y cloruro de amonio (2.86 g, 53.47 mmol). Se agitó por 1 h a temperatura de reflujo. Se filtró la mezcla, lavando con EtOAc. Se extrajo lo filtrado con EtOAc. Se secó la porción orgánica sobre MgSO_4 ; filtró;

recolectó lo filtrado; y concentró lo filtrado bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.40 g, 91%). LC-ES/MS m/z 173 [M+H]⁺.

Preparación 16

5 clorhidrato de (6-Metilsulfonil-3-piridil)hidrazina

Se disolvió 6-(metilsulfonil)piridin-3-amina (0.50 g, 2.90 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (6 mL). Se agregó nitrito de sodio (0.24 g, 3.48 mmol) en agua (10 mL) por goteo lentamente a -10 a -15 °C. Se agitó la mezcla por 2
10 h a -10 a -15 °C. Se agregó dicloruro de estaño (2.20 g, 11.60 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (15 mL) por goteo a -5 °C. Se agitó la mezcla 1 h a -5 °C. Se filtró el sólido amarillo resultante lavando con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título (0.270 g, 42%) como un
15 sólido amarillo. LC-ES/MS m/z 188 [M+H]⁺.

Preparación 17

4-Amino-N,N-dimetil-bencensulfonamida

Se disolvió cloruro de 4-acetamidobenceno-1-sulfonilo (1.13 g, 4.84 mmol) en THF (20 mL). Se agregó
20 dimetilamina (2 M en THF, 10 mL, 20.00 mmol) lentamente con agitación. Se agitó la mezcla durante la noche. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc (50 mL). Se lavó la porción orgánica con NaOH 2N y salmuera. Secó sobre Na₂SO₄; filtró; recolectó lo filtrado; y
25 concentró a sequedad. Se disolvió el aceite resultante en

etanol. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 mL, 116.43 mmol). Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó 4 h. Se concentró el material bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). Se ajustó a
5 aproximadamente pH = 10 con NaOH 2N. Se lavó la capa orgánica con salmuera; secó sobre Na₂SO₄; filtró; recolectó lo filtrado; y concentró lo filtrado a sequedad para proporcionar el compuesto del título (0.85 g, 88%). LC-ES/MS m/z 201 [M+H]⁺.

10

Preparación 18

clorhidrato de 4-Hidrazino-N,N-dimetil-bencensulfonamida

Se disolvió 4-amino-N,N-dimetilbencensulfonamida (200 mg, 0.999 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (4 mL). Se enfrió a 0 °C. Se agregó nitrito de sodio (80 mg, 1.16
15 mmol) en agua (0.4 mL) por goteo a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C por 1 h. Se agregó una solución de dicloruro de estaño (760 mg, 4.01 mmol) en HCl concentrado (0.8 mL) por goteo a la mezcla a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C por 1 h. Se ajustó la solución a aproximadamente pH = 10 con NaOH 2N. Se
20 extrajo la mezcla con EtOAc. Se concentró la porción orgánica bajo presión reducida. Se agregó HCl 2N (5 mL, 10.00 mmol) y se agitó la mezcla por 1 h. Se concentró la solución bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (180 mg). Se usó el producto crudo directamente en la
25 siguiente etapa sin purificación adicional. LC-ES/MS m/z 216

[M+H]⁺.

Preparación 19

ácido 4-[3-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-5-(4-metoxycarbonilfenil)-3,4-dihidropirazol-2-il]benzoico

5 Se disolvió 4-(3-(3,5-di-*terc*-butilfenil)acriloil)benzoato de (E)-metilo (1.00 g, 2.64 mmol), y ácido 4-hidrazinilbenzoico (0.64 g, 4.23 mmol) en 1-butanol (100 mL). Se agregó ácido acético (58 mL) y se calentó a 120 °C por 20 h. Se concentró la mezcla bajo
10 presión reducida. Se lavó el sólido con MeOH (3 × 10 mL) para proporcionar el compuesto del título (1.02 g, 75%) como un sólido blanco.

Se prepararon los intermediarios en la Tabla 3
abajo, siguiendo esencialmente el procedimiento como se
15 describe en la Preparación 19, usando la hidrazina apropiada (1.6 - 2 eq) y el benzoato de metilo apropiado en un sistema de solvente de 1-butanol/AcOH variando de una relación de 5/4 a 10/3 excepto en donde se indica.

20

25

Tabla 3

Prep	Estructura y Nombre Químico	LC-ES/MS <i>m/z</i>
5 20	ácido 4-[3-(3- <i>terc</i> -Butil-5-yodo-fenil)-5-(4-metoxycarbonilfenil)-3,4-dihidropirazol-2-il]benzoico	583 [M+H] ⁺
21*	ácido 4-[3-(3- <i>terc</i> -Butil-5-isopropoxi-fenil)-5-(4-metoxycarbonilfenil)-3,4-dihidropirazol-2-il]benzoico	515 [M+H] ⁺
10 22**	4-[3-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-2-(6-metilsulfonil-3-piridil)-3,4-dihidropirazol-5-il]benzoato de metilo	548.5 [M+H] ⁺
23	4-[3-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-2-[4-(dimetilsulfamoil)fenil]-3,4-dihidropirazol-5-il]benzoato de metilo	598 [M+Na] ⁺

15 *Se usa 1-butanol/AcOH relación de 1/3. Se purificó por TLC preparatoria eluyendo con 2:1 éter de petróleo/EtOAc.

 **Se usan 4 eq de 5-hidrazinil-2-(metilsulfonil)piridina.

Preparación 24

20 ácido 5-Bromopiridin-2-carboxílico

 Se agregó 5-bromopicolinonitrilo (1 g, 5.46 mmol) a HCl concentrado (13.4 mL, 139.66 mmol) en un matraz de fondo redondo. Se calentó la mezcla a reflujo con agitación durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se
25 filtró el sólido blanco resultante, lavando con agua. Se secó

el sólido bajo presión reducida para dar ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (0.707 g, 64%) como un sólido blanco. LC-ES/MS m/z 202 [M+H]⁺.

Preparación 25

5 5-Bromo-N,N-dimetil-piridin-2-carboxamida

Se agregó ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (0.71 g, 3.50 mmol) a una solución de clorhidrato de dimetilamina (0.32 g, 3.92 mmol), EDCI (0.77 g, 4.02 mmol), HOBT (0.35 g, 2.29 mmol), y trietilamina (1.47 mL, 10.55 mmol) en DMF (10 mL). Se agitó la mezcla por 40 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (20 mL) y agua (5 mL). Se lavó la mezcla con NaHCO₃ acuoso (2 × 10 mL). Se secaron los orgánicos combinados sobre Na₂SO₄; filtraron; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-60% de EtOAc/éter de petróleo durante 20 min, para proporcionar el compuesto del título (0.67 g, 84%). LC-ES/MS m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 229/231 [M+H]⁺.

20

Preparación 26

N-[[6-(dimetilcarbamoil)-3-piridil]amino]carbamato de *terc*-Butilo

Se disolvió carbazato de *terc*-butilo (2.18 g, 16.49 mmol), 5-bromo-N,N-dimetil-piridin-2-carboxamida (3.44 g, 15.02 mmol), Pd(OAc)₂ (340 mg, 1.50 mmol), *t*-butóxido de

25

sodio (2.05 g, 21.01 mmol]), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.89 g, 1.51 mmol), en tolueno (50 mL). Se purgó el recipiente de reacción 3 veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla a 85 °C y se agitó por 6 h. Se filtró el material a través de tierra diatomácea, lavando con EtOAc (60 mL). Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 0-15% MeOH/DCM durante 30 min para proporcionar el compuesto del título (0.42 g, 10%). LC-ES/MS m/z 281[M+H]⁺.

Preparación 27

4-[3-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-2-[6-(dimetilcarbamoil)-3-piridil]-3,4-dihidropirazol-5-il]benzoato de metilo

Se disolvió N-[[6-(dimetilcarbamoil)-3-piridil]amino]carbamato de di-*terc*-butilo (420 mg, 1.50 mmol) in DCM (20 mL). Se agregó TFA (5 mL) en una porción única con agitación. Se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida para proporcionar un aceite. Se disolvió el aceite en 1-butanol (20 mL) y AcOH (5 mL). Se agregó 4-[(E)-3-(3,5-diterc-butylfenil)prop-2-enoil]benzoato de metilo (600 mg, 1.59 mmol) a la mezcla de reacción. Se purgó el recipiente de reacción 3 veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla a 120 °C y se agitó por 10 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por TLC preparatoria, eluyendo con 1:1

DCM/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 11%). LC-ES/MS m/z 541 [M+H]⁺.

Preparación 28

4-[3-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-2-(4-nitrofenil)-3,4-

5 dihidropirazol-5-il]benzoato de metilo

Se disolvió 4-[(E)-3-(3,5-di-*terc*-butilfenil)prop-2-enoil]benzoato de metilo (200 mg, 0.528 mmol) y (4-nitrofenil)hidrazina (90 mg, 0.588 mmol) en MeOH (4 mL). Se agregó ácido metansulfónico (0.14 mL, 2.08 mmoles). Se
 10 calentó la solución a 120 °C con irradiación de microondas por 30 min. Se apagó la reacción con Na₂CO₃ acuoso (0.2 mL). Se filtró el sólido resultante, lavando el sólido con MeOH para proporcionar el compuesto del título (270 mg, cuantitativo) como un sólido amarillo. LC-ES/MS m/z 514
 15 [M+H]⁺.

Preparación 29

ácido 4-[5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-3-(4-metoxycarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico

Se disolvió ácido 4-[3-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-5-
 20 (4-metoxycarbonilfenil)-3,4-dihidropirazol-2-il]benzoico (1.02 g, 1.99 mmol) en 1,2-dicloroetano (20 mL). Se agregó ácido acético (77 mL) y óxido de manganeso (IV) (4.84 g, 55.71 mmol). Se calentó la mezcla a 70 °C y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla, lavando con diclorometano. Se
 25 concentró la mezcla bajo presión reducida. Se purificó el

producto crudo usando cromatografía instantánea, eluyendo con 1:1 diclorometano:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (1.01 g, 99%) como un sólido blanco. LC-ES/MS m/z 511 [M+H]⁺.

5

Preparación 30

4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(piperidine-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo

Se disolvió piperidina (0.029 g, 0.353 mmoles) en DMF (6 mL). Se agregó ácido 4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-3-
10 (4-metoxycarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico (0.120 g, 0.235 mmol) y diisopropiletilamina (0.05 mL, 0.282 mmol). Se agitó la mezcla por aproximadamente 10 min. Se agregó BOP (0.124 g, 0.282 mmol) y se agitó la mezcla por aproximadamente 3 h a temperatura ambiente. Se agregó agua (3 mL) y se extrajo con
15 EtOAc (10 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄; filtró; recolectó lo filtrado; y concentró lo filtrado a sequedad bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo por TLC preparatoria, eluyendo con 4:1 éter de petróleo/EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0.108 g, 80%). LC-ES/MS
20 m/z 578 [M+H]⁺.

Se prepararon los intermediarios en la Tabla 4 abajo, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la Preparación 30, usando la amina apropiada. Por ejemplo, en la Preparación 31 se usó amoníaco (2.0 M solución
25 en metanol).

Tabla 4

Prep	Estructura y Nombre Químico	LC-ES/MS m/z
31	4-[1-(4-carbamoilfenil)-5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)pirazol-3-il]benzoato de metilo	508 [M-H] ⁻
32	4-[5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo	538 [M+H] ⁺
33	4-[5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-[4-(3-hidroxipropilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo	568 [M+H] ⁺
34	4-[5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-[4-(tiomorfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo	no data
35	4-[5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo	580 [M+H] ⁺
36	4-[5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo	593 [M+H] ⁺

Preparación 37

ácido 4-[5-(3-*terc*-Butil-5-yodo-fenil)-3-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico

Se disolvió ácido 4-[5-(3-*terc*-butil-5-yodo-fenil)-3-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico (1.34 g, 2.30 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL). Se agregó AcOH (10 mL) y óxido de manganeso (IV) (5.60 g, 64.42 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla, lavando con DCM. Se concentró lo filtrado bajo

presión reducida. Se purificó el material crudo por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de 3-25% de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (0.98 g, 73%). LC-ES/MS m/z 581 [M+H]⁺.

5

Preparación 38

4-[5-(3-*terc*-butil-5-yodo-fenil)-1-[4-

(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se disolvió ácido 4-[5-(3-*terc*-butil-5-yodo-fenil)-3-(4-metoxycarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico (1.40 g, 2.41 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0.43 g, 5.31 mmol), EDCI (1.16 g, 6.03 mmol), y HOBT (0.92 g, 6.03 mmol) en DCM (20 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se apagó la reacción con NaHCO₃ acuoso (10 mL). Se extrajo con DCM (20 mL). Se lavó la porción orgánica combinada con NaHCO₃ acuoso (2 × 10 mL), secó sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía instantánea sobre sílice (sistema Biotage®, 40 g cartucho @ 25 mL/min) con un gradiente de 0-60% de EtOAc/éter de petróleo durante 40 min para proporcionar el compuesto del título (1.20 g, 82%). LC-ES/MS m/z 608 [M+H]⁺.

20

Preparación 39

4-[5-(3-*terc*-butil-5-yodo-fenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título, esencialmente siguiendo el procedimiento como se describe en

25

la Preparación 38, usando 1-metilpiperazina con ácido 4-[5-(3-terc-butil-5-yodo-fenil)-3-(4-metoxycarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico. LC-ES/MS m/z 663 [M+H]⁺.

Preparación 40

5 4-[5-(3-terc-butil-5-isopropilsulfanil-fenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se disolvió 4-(5-(3-terc-butil-5-yodofenil)-1-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo
 10 (0.28 g, 0.461 mmol) y 1,2-diisopropilsulfano (0.037 mL, 0.232 mmol) en DMF seco (2 mL). Se agregó zinc (0.03 g, 0.454 mmol), y (SP-4-30-[2,6-bis[(dimetilfosfino-κP)oxi]fenil-κC]cloro-níquel ((PCP)NiCl) (0.01 g, 0.017 mmol) (reactivo
 preparado de conformidad con *Tetrahedron Lett.* **2006**, 49,
 15 5059). Se purgó el recipiente de reacción 3 veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla a 110 °C con agitación por 4 h. Se apagó la mezcla con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (2 × 10 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró. Se
 20 purificó la mezcla cruda por cromatografía instantánea sobre sílice (sistema Biotage®, 20 g cartucho @ 25 mL/min) eluyendo con un gradiente de 0-20% de EtOAc/éter de petróleo durante 30 min para dar una mezcla de 4-[5-(3-terc-butil-5-isopropilsulfanil-fenil)-1-[4-
 25 (dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo y

material de partida (4-(5-(3-*terc*-butil-5-yodofenil)-1-(4-(dimetilcarbamoil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo) como un sólido blanco (210 mg). Se disolvió la mezcla (210 mg) en DMF seco (2 mL). Se agregó 1,2-diisopropilsulfano (0.037 mL, 0.232 mmol), zinc (0.03 g, 0.454 mmol), y (PCP)NiCl (0.01 g, 0.017 mmol). Se purgó el recipiente de reacción 3 veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla a 110 °C y se agitó durante la noche. Se apagó la mezcla con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Se lavaron los extractos combinados con salmuera (2 × 10 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró bajo presión reducida. Se purificó la mezcla cruda por cromatografía instantánea sobre sílice (sistema Biotage®, 20 g cartucho @ 25 mL/min) eluyendo con un gradiente de 0-20% de EtOAc/éter de petróleo durante 30 min para proporcionar 190 mg de material crudo. Se purificó el producto crudo por HPLC preparatoria (Spring Column™ C18, 250 × 250 mm, partícula de 10 µm, eluyendo con un gradiente de 75-100% de acetonitrilo con 0.05% de TFA en agua) para proporcionar el compuesto del título (0.10 g, 39%) como un aceite. LC-MS m/z 556 [M+H]⁺.

Preparación 41

4-[5-(3-*terc*-butil-5-isopropilsulfanil-fenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título, esencialmente

siguiendo el procedimiento como se describe en la Preparación 40, usando diisopropilsulfano y 4-[5-(3-*terc*-butil-5-yodo-fenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo. LC-ES/MS m/z 611 $[M+H]^+$.

5

Preparación 42

ácido 4-[5-(3-*terc*-Butil-5-isopropoxi-fenil)-3-(4-metoxicarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico

Se disolvió ácido 4-[3-(3-*terc*-butil-5-isopropoxi-fenil)-5-(4-metoxicarbonilfenil)-3,4-dihidropirazol-2-il]benzoico (0.50 g, 0.971 mmol) en tolueno (10 mL). Se agregó DDQ (0.44 g, 1.94 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo con agitación por 2 h. Se concentró la reacción bajo presión reducida. Se purificó el residuo por TLC preparatoria, eluyendo con 30:1 diclorometano/MeOH para proporcionar el compuesto del título (0.47 g, 94%). LC-ES/MS m/z 513 $[M+H]^+$.

Se prepararon los intermediarios en la Tabla 5 abajo, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la Preparación 42, usando el dihidropirazol apropiado. Se purificaron los productos crudos usando TLC preparatoria, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc.

Tabla 5

Prep	Estructura y Nombre Químico	LC-ES/MS m/z
5 43	4-[5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-(6-metilsulfonil-3-piridil)pirazol-3-il]benzoato de Metilo	546 [M+H] ⁺
44	4-[5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-[6-(dimetilcarbamoil)-3-piridil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo	539 [M+H] ⁺
45	4-[5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-(4-nitrofenil)pirazol-3-il]benzoato de Metilo	512 [M+H] ⁺
10 46	4-[5-(3,5-di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-[4-(dimetilsulfamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo	574 [M+H] ⁺

Preparación 47

4-[5-(3-*terc*-butil-5-isopropoxi-fenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se disolvió 1-metilpiperazina (70 mg, 0.702 mmol) y ácido 4-[5-(3-*terc*-butil-5-isopropoxi-fenil)-3-(4-metoxycarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico (180 mg, 0.351 mmol) en diclorometano (10 mL). Se agregó 1-hidroxibenzotriazol (118 mg, 0.878 mmol) y EDCI (168 mg, 0.878 mmol). Se agitó la mezcla 3 h a temperatura ambiente. Se agregó agua (3 mL) y NaHCO₃ acuoso (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Se secaron los orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró a sequedad. Se purificó el

residuo resultante por TLC preparatoria, eluyendo con 10:1 DCM/MeOH para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 67%). LC-ES/MS m/z 595 [M+H]⁺.

Preparación 48

5 4-[1-(4-aminofenil)-5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se disolvió 4-(5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (230 mg, 0.450 mmol) en MeOH (8 mL) y agua (8 mL). Se agregó hierro (80 mg, 1.430 mmol) y cloruro de amonio (120 mg, 2.240 mmol) en una
10 porción única. Se calentó la mezcla a reflujo y se agitó 2 h. Se filtró la mezcla, lavando con EtOAc. Se extrajo la mezcla 3 veces con EtOAc. Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró bajo presión
15 reducida para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 97%). LC-ES/MS m/z 482 [M+H]⁺.

Preparación 49

4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(metanosulfonamido)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo

20 Se disolvió 4-[1-(4-aminofenil)-5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)pirazol-3-il]benzoato de metilo (210 mg, 0.436 mmol) en DCM (10 mL). Se agregó piridina (0.04 mL, 0.495 mmol) y se agitó por 5 min. Se agregó cloruro de metansulfonilo de (0.04 mL, 0.517 mmol) en una porción única
25 y se agitó durante la noche. Se apagó la reacción con Na₂CO₃

acuoso. Se extrajo la mezcla 3 veces con EtOAc. Se secó la porción orgánica combinada sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía instantánea (sistema Biotage®,
 5 20 g cartucho @ 25 mL/min) eluyendo con un gradiente de 8-60% de EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 94%). LC-ES/MS m/z 560 [M+H]⁺.

Preparación 50

2-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
 10 dioxaborolano

Se burbujeó nitrógeno a través de DMF (150 mL) por aproximadamente 15 min previo a la adición de los reactivos. Después se disolvió 1-bromo-3,5-di-*terc*-butilbenceno (20.93 g, 77.74 mmol), bis(pinacolato)diboro (22.70 g, 89.40 mmol),
 15 y cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (3.17 g, 3.89 mmol) en el DMF. Se agitó por 10 min. Se agregó acetato de potasio (22.89 g, 233.23 mmol) y se burbujeó argón a través de la solución por 7 min. Se calentó la reacción a 85 °C con agitación por 24 h. Se diluyó la reacción con agua
 20 (1.5 L). Se recolectó lo precipitado marrón resultante por filtración a vacío y se lavó con agua. Se disolvió el residuo en diclorometano. Se secó esta solución sobre sulfato de sodio, filtraron; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se trituraron los sólidos resultantes con
 25 hexanos calientes (400 mL) y filtró, lavando con hexanos. Se

concentró lo filtrado a un volumen de aproximadamente 300 mL. Se colocó la solución en un congelador durante la noche. Se recolectó el sólido por filtración a vacío y enjuagó con hexanos fríos. Se concentró lo filtrado bajo presión reducida
 5 a un volumen de 150 mL. Se enfrió esta mezcla en el congelador por aproximadamente 1.5 h. Se recolectaron los sólidos resultantes por filtración a vacío y enjuagaron con hexanos fríos. Se combinaron los 2 cultivos y se secaron bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (21.85
 10 g, 89%) como un sólido cristalino ligeramente tostado. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (s, 12H), 1.33 (s, 18H), 7.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 2H).

Preparación 50A: Procedimiento Alternativo

2-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
 15 dioxaborolano

Se cargó un reactor con 1-bromo-3,5-di-*terc*-butilbenceno (182.0 g, 1.115 mol), bis (pinacolato)diboro (197.4 g, 1.281 mol), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (27.6 g, 0.056 mol),
 20 acetato de potasio (199.0 g, 3.347 mol) y DMF (1.2 L). Se calentó la solución resultante a 85 °C por 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 25 °C y se agregó agua (6 L) para formar un precipitado marrón. Se filtró y se lavó el sólido con agua. Se recolectó el sólido. Se disolvió el sólido en DCM
 25 (1.82 L), secó sobre Na_2SO_4 , filtró; recolectó lo filtrado; y

evaporó el solvente. Se trituro el residuo con hexano caliente (3.2 L) y se filtró para remover el catalizador. Se concentró lo filtrado a aproximadamente 1.8 L. Se enfrió esta solución a 15 °C y se agitó por 48 h. Se filtró para
 5 recolectar el sólido y se secó al aire libre para proporcionar el compuesto del título (150.0 g, 70%). LC-ES/MS m/z 317 [M+H]⁺.

Preparación 51

3-*terc*-Butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
 10 il)fenol

Se disolvió 3-bromo-5-*terc*-butilfenol (2.29 g, 10.00 mmol), 4,,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (3.046 g, 12.0 mmol), cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (0.820 g, 1.00
 15 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0.560 g, 1.00 mmol), y acetato de potasio (2.94 g, 30.00 mmol) en 1,4-dioxano (80 mL). Se purgó el recipiente de reacción 3 veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla a través de tierra
 20 diatomácea, enjuagó la torta sólida con EtOAc. Se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó la mezcla cruda por cromatografía instantánea sobre sílice (sistema ISCO®, 20 g cartucho @ 25 mL/min) eluyendo con un gradiente de 0-20% de EtOAc/éter de petróleo durante 30 min para
 25 proporcionar el compuesto del título (2.26 g; 82%). LC-ES/MS

m/z 275 [M-H]⁻.

Preparación 52

2-(3-*terc*-Butil-5-isopropoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

5 Se disolvió 3-*terc*-butil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (200 mg, 0.724 mmol), y 2-bromopropano (178 mg, 1.448 mmol) en DMF (3 mL). Se agregó carbonato de potasio (300 mg, 2.149 mmol) en una porción única con agitación. Se calentó la mezcla a 90 °C mientras
10 está en agitación durante la noche. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con agua y salmuera; secaron sobre Na₂SO₄; filtraron; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se purificó la mezcla cruda por
15 cromatografía instantánea sobre sílice (sistema ISCO®, 20 g cartucho @ 30 mL/min) eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc/éter de petróleo durante 20 min para proporcionar el compuesto del título (152 mg, 66%). LC-ES/MS m/z 319 [M+H]⁺.

Preparación 53

20 2,6-Di-*terc*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

 Se agregó dímero de 1,5-ciclooctadiene)(metoxi)iridio (I) (Ir(OMe)(COD))₂ (0.05 g, 0.075 mmol), 4-*terc*-butil-2-(4-*terc*-butil-2-piridil)piridina
25 (0.04 g, 0.15 mmol), y bis(pinacolato)diboro (2.67 g, 10.50

mmol) a hexano (30 mL) el cual se ha purgado con nitrógeno por 20 min. Se colocó en un baño de aceite precalentado a 55 °C. Se agitó por 10 min. Se agregó 2,6-di-*terc*-butilpiridina (3.81 g, 19.90 mmol) y se calentó a 55 °C por 72 h. Se enfrió
 5 la mezcla a temperatura ambiente y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (5.20 g, 82%). LC-ES/MS (m/z) 318 [M+H]⁺.

Preparación 54

3-Bromo-5-formil-*terc*-butilbenceno

10 Se disolvió 1,3-dibromo-*terc*-butilbenceno (6.093 g, 20.87 mmol) en 50 mL de THF (50 mL) y se enfrió a -78 °C. Se agregó *n*-butil litio (2.5 M en hexanos) (9.18 mL, 22.95 mmol) por goteo durante 10 min y se agitó por 15 min. Se agregó DMF (3.23 mL, 41.73 mmol) en una porción y se agitó por 30 min.
 15 Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (40 mL) y HCl 1N (40 mL). Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 × 40 mL). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera (100 mL). Secaron sobre sulfato de sodio; filtró; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se purificó el
 20 residuo resultante por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de hexanos a 10% de EtOAc/hexanos durante 30 min para dar el compuesto del título (4.02 g) como un aceite ligeramente amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.27–1.27 (m, 9H), 7.83 (s, 2H), 7.89–7.88 (m, 1H), 9.93 (s, 1H).

Preparación 55

1-(3-Bromo-5-*terc*-butilfenil)etanol

Se disolvió 3-bromo-5-formil-*terc*-butilbenceno (3.624 g, 15.03 mmol) en éter dietílico (50 mL). Se agregó
5 bromuro de metilmagnesio (5.51 mL, 16.53 mmol) lentamente durante 10 min. Se agitó la mezcla de reacción por 18 h. Se vertió la mezcla de reacción en cloruro de amonio saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). Se secaron las porciones orgánicas sobre sulfato de sodio, filtró, y
10 concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de hexanos a 10% de EtOAc/hexanos durante 30 min para dar el compuesto del título (3.49 g) como un aceite claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23-1.22 (s, 9H), 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 4.68-4.62 (m, 1H), 5.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H),
15 7.32-7.28 (m, 3H).

Preparación 56

1-(3-Bromo-5-*terc*-butilfenil)etanona

Se disolvió 1-(3-bromo-5-*terc*-butilfenil)etanol
20 (3.49 g, 13.57 mmol) en cloroformo (100 mL) y después se agregó clorocromato de piridinio (4.48 g, 20.36 mmol). Se agitó la mezcla por 72 h a temperatura ambiente. Se agregó NaOH 5N (150 mL) y se agitó hasta que lo precipitado se disuelve. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 ×
25 100 mL). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con

HCl 1N (150 mL). Se secaron los orgánicos sobre sulfato de sodio; filtraron; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de hexanos a 20% de EtOAc/hexanos durante 30 min para dar el compuesto del título (2.62 g) como un aceite claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.26 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 7.77 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

Preparación 57

2-(3-Bromo-5-*terc*-butil-fenil)propan-2-ol

Se disolvió 1-(3-bromo-5-*terc*-butilfenil)etanona (0.80 g, 3.15 mmol) en éter dietílico (40 mL). Se agregó bromuro de metilmagnesio (1.58 mL, 4.73 mmol) y después se agitó por 72 h. Se vertió la reacción en ácido clorhídrico 1N (50 mL). Se extrajo con éter dietílico (2 $\times$ 50 mL). Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio; filtró; concentró lo filtrado; y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.82 g, 96%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.24 (s, 9H), 1.38 (s, 6H), 5.09 (s, 1H), 7.31 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

Preparación 58

1-Bromo-3-*terc*-butil-5-isopropil-benceno

Se disolvió 2-(3-bromo-5-*terc*-butil-fenil)propan-2-ol (0.82 g, 3.02 mmol) en diclorometano (20 mL). Se agregó

TFA (2.29 mL, 30.24 mmol) y después trietilsilano (2.42 mL, 15.12 mmol). Se agitó la reacción por 18 h. Se vertió la reacción en bicarbonato de sodio saturado (50 mL) y se extrajo dos veces con DCM (2 × 40 mL). Se secaron las
5 porciones orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio; filtraron; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía instantánea, eluyendo con un gradiente de hexanos a 10% de EtOAc/hexanos durante 30 min para dar el compuesto del título
10 (0.60 g, 78%) como un líquido claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.23 (s, 9H), 2.89–2.82 (m, 1H), 7.22–7.20 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H).

Preparación 59

ácido (3-*terc*-Butil-5-isopropil-fenil)borónico

15 Se disolvió 1-bromo-3-*terc*-butil-5-isopropilbenceno (0.35 g, 1.37 mmol) en THF (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la solución a -78 °C. Se agregó *n*-butyllitio (2.5 M en hexanos) (0.66 mL, 1.65 mmol) y se agitó la mezcla a -78 °C por 20 min. Se agregó trimetilborano (0.2
20 mL, 1.76 mmol) a -78 °C y se agitó a -78 °C por 2 h. Se apagó la reacción con agua (20 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 × 40 mL). Se recolectaron los extractos de EtOAc y se purificó la mezcla cruda usando TLC preparatoria, eluyendo con 1:5 EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto
25 del título (0.19 g, 63%). LC-ES/MS *m/z* 219 [M-H]⁻.

Preparación 60

4-[5-hidroxi-1-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoato de
Metilo

Se disolvió clorhidrato de 4-
5 metilsulfonilfenilhidrazina (13.40 g, 57.15 mmol), y éster
metílico del ácido 4-(2-metoxycarbonil-acetil)-benzoico
(10.00 g, 42.3 mmol) en MeOH (150 mL). Se calentó la mezcla a
reflujo y se agitó durante la noche. Se enfrió la reacción a
temperatura ambiente. Se agregó MeOH (50 mL) y se enfrió a 0
10 °C. Se filtraron los sólidos usando filtración a vacío;
después se lavaron los sólidos con MeOH frío. Se secaron los
sólidos bajo presión reducida para dar el compuesto del
título (14.3 g, 91%) como un sólido ligeramente tostado. LC-
ES/MS m/z 373 [M+H]⁺.

15 Preparación 61

4-[5-bromo-1-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoato de
Metilo

Se disolvió 4-[5-hidroxi-1-(4-
metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoato de metilo (2.00 g,
20 5.371 mmol) en acetonitrilo (8 mL). Se agregó tribromuro de
fósforo (2.55 mL, 26.85 mmol). Se calentó la reacción a
reflujo y se agitó durante la noche. Se agregó tribromuro de
fósforo (1.273 mL, 13.43 mmol) y se agitó por 72 h. Se agregó
tribromuro de fósforo (1.27 mL, 13.43 mmol) y se agitó por 24
25 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente. Lentamente

se vertió la mezcla sobre bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se extrajo la mezcla resultante con DCM. Se concentraron los extractos combinados bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (40 g) con un gradiente de 0-5% de EtOAc/DCM para proporcionar el compuesto del título (0.95 g, 41%) como un sólido cristalino blanco. LC-ES/MS m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 435/437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación 62

10 4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se agregó 4-[5-bromo-1-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoato de metilo (75 mg, 0.172 mmol), 2-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-

15 1,3,2-dioxaborolano (82 mg, 0.258 mmol), (tetraquis(trifenilfosfina)paladio (40 mg, 0.034 mmol), THF (1.7 mL), y carbonato de sodio acuoso 2 N (0.284 mL, 0.569 mmol) a un vial tapado de rosca de 8 mL (que contiene septa) equipado con una barra de agitación. Se purgó con argón por

20 1-2 min. Se colocó el matraz de reacción en un baño de aceite a 65 °C y se agitó la reacción durante la noche. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrajo lo acuoso con EtOAc. Se concentraron los extractos combinados bajo presión reducida. Se purificó por

25 cromatografía radial (gel de sílice, placa de 2 mm) eluyendo

con gradiente de 20-50% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 64%) como una espuma blanca sólida. LC-ES/MS m/z 545 [M+H]⁺.

Preparación 63

5 4-[5-amino-1-(4-cianofenil)pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se suspendió clorhidrato de hidrazinilbenzonitrilo (1.86 g, 10.97 mmol) y 4-(2-cianoacetil)benzoato de metilo (2.03 g, 9.99 mmol) en MeOH (40 mL). Se calentó la reacción a reflujo mientras está en agitación durante la noche. Se
10 enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla, lavando el sólido con éter de petróleo (40 mL). Se secó el sólido resultante *in vacuo* para proporcionar el producto (2.02 g). Se concentró lo filtrado bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía
15 instantánea sobre sílice gel (sistema Biotage®, 40 g cartucho @ 40mL/min) con un gradiente de 0-70% de EtOAc/DCM (40 min) para proporcionar producto adicional (0.42 g). Se combinaron los dos lotes de producto purificado (2.44 g, 77%). LC-ES/MS m/z 319 [M+H]⁺.

20

Preparación 64

4-[1-(4-cianofenil)-5-yodo-pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se suspendió 4-[5-amino-1-(4-cianofenil)pirazol-3-il]benzoato de metilo (2.02 g, 6.4 mmol) y yoduro de cobre (I) (1.21 g, 6.4 mmol) en acetonitrilo (80 mL). Se agregó *t*-
25 butil nitrito (1.31 g, 12.7 mmol) mientras está en agitación.

Se calentó la mezcla a 75 °C mientras está en agitación por 3 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (50 mL). Se lavaron los orgánicos con Na₂S₂O₃ diluido (3×) y salmuera. Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄; filtró, recolectó lo filtrado; y
5 concentró a sequedad bajo presión reducida. Se purificó la mezcla cruda por cromatografía instantánea sobre sílice (sistema ISCO®, 20 g cartucho @ 25 mL/min) con un gradiente de 0-50% de EtOAc/éter de petróleo durante 30 min para proporcionar el compuesto del título (1.54 g, 57%). LC-ES/MS
10 m/z 430 [M+H]⁺.

Preparación 65

4-[1-(4-carbamoilfenil)-5-yodo-pirazol-3-il]benzoato de
Metilo

Se disolvió 4-[1-(4-cianofenil)-5-yodo-pirazol-3-il]benzoato de metilo (0.206 g, 0.480 mmol) en TFA (3 mL). Se
15 agregó ácido sulfúrico (0.75 mL) lentamente mientras está en agitación la mezcla. Se calentó la mezcla a 45 °C con agitación durante la noche. Se vertió la mezcla en agua helada y se extrajo con isopropanol/DCM (relación 1:2, 3 × 50
20 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera; secaron sobre Na₂SO₄; filtró; recolectó lo filtrado; y concentró a sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0.205 g, 96%). LC-ES/MS
m/z 448 [M+H]⁺.

Preparación 66

ácido 4-[5-Amino-3-(4-metoxycarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico

Se suspendió ácido 4-hidrazinilbenzoico (1.67 g, 10.98 mmol) y 4-(2-cianoacetil)benzoato de metilo (2.03 g, 9.99 mmol) en metanol (40 mL). Se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se filtró el sólido resultante, lavando con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (2.92 g, 87%). LC-ES/MS m/z 338 [M+H]⁺.

Preparación 66A: Procedimiento Alternativo

ácido 4-[5-Amino-3-(4-metoxycarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico

Se cargó un reactor con ácido acético (25 L), clorhidrato de ácido 4-hidrazinobenzoico (1115.0 g, 5.911 mol) y 4-cianoacetilbenzoato de metilo (1200.0 g, 5.911 mol) a 13 °C. Se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó por 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 20 °C y se filtró para dar una torta de filtro amarilla. Se trituro la torta de filtro con hexano (5 L) y se filtró para dar el compuesto del título (1621 g, 81%) como un sólido amarillo. LC-ES/MS m/z 338 [M+H]⁺.

Preparación 67

4-[5-amino-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se cargó un reactor con THF (18.6 L) y ácido 4-[5-amino-3-(4-metoxycarbonilfenil)pirazol-1-il]benzoico (620 g, 1.840 moles) a 15 °C. Se agregó CDI (387 g, 2.392 mol) en lotes, se calentó la mezcla a reflujo, y se agitó por 2.5 h. Se agregó *N*-metilpiperazina (360 mL, 2.760 mol) por goteo a temperatura de reflujo durante 25 min. Después se agitó por 17 h a reflujo. Se enfrió a 20 °C y se agregó agua (7 L) y EtOAc (18 L). Se separaron las dos fases. Se extrajo lo acuoso con EtOAc (2 × 10 L). Se combinaron las capas orgánicas; se lavó con 1 M NaOH (2.5 L); se secó con Na₂SO₄; filtraron; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida para dar un sólido amarillo. Se agregó una mezcla de solvente de heptano/MTBE/MeOH (4/4/1, 10 L) y se agitó por 0.5 h. Se recolectó el sólido por filtración. Se secó el material resultante para dar el compuesto del título (610 g, 77%) como un sólido amarillo. LC-ES/MS m/z 420 [M+H]⁺.

20

Preparación 68

4-[5-yodo-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se cargó un reactor con acetonitrilo (21 L), 4-[5-amino-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo (1070 g, 2.554 mol), diyodometano (1362

g, 5.101 mol) y yoduro de cobre (I) (970 g, 5.105 mol). Se calentó la mezcla a 80 °C con agitación. Se agregó isoamil nitrito (896 g, 7.658 mol) por goteo a 80 °C, y después se agitó la suspensión resultante a 80 °C por 1 h. Se enfrió la
 5 mezcla a 17 °C y dejó reposar por 48 h. Se agregó solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 L) y EtOAc (50 L). Se separaron las dos fases. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (10 L), y secó sobre Na₂SO₄. Filtró; recolectó lo filtrado; y evaporó lo filtrado para dar un
 10 aceite anaranjado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna, eluyendo con DCM/MeOH (de 50/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título (381 g, 28%) como un sólido marrón. LC-ES/MS m/z 531 [M+H]⁺.

Preparación 69

15 4-[5-yodo-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se suspendió ácido 4-(5-amino-3-(4-(metoxycarbonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)benzoico (2.56 g, 7.60 mmol) y yoduro de cobre (I) (1.44 g, 7.60 mmol) en
 20 acetonitrilo (80 mL). Se agregó *t*-butil nitrito (1.8 mL, 15.1 mmol) en una porción única. Se calentó la mezcla a 75 °C y se agitó 3 h. Se filtró la mezcla, lavando el sólido con acetonitrilo para proporcionar una mezcla cruda de ácido 4-(5-yodo-3-(4-(metoxycarbonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)benzoico
 25 (3.7 g). Se disolvió ácido 4-(5-yodo-3-(4-

(metoxycarbonil)fenil)-1H-pirazol-1-il)benzoico (3.7 g) en DMF seco (50 mL). Se agregó diisopropiletilamina (1.8 mL, 10.3 mmol) y morfolina (1.2 mL, 13.8 mmol) y se agitó 10 min. Se agregó BOP (4.52 g, 10.2 mmol) y se agitó la mezcla 24 h.
5 Se apagó la mezcla con agua (200 mL). Se extrajo la mezcla con EtOAc (4 × 60 mL). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con agua (4 × 50 mL) y salmuera (2 × 50 mL); secaron sobre Na₂SO₄; filtraron; recolectó lo filtrado; y concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto
10 crudo por HPLC preparatoria (Aguas Sunfire™ columna C18, 4.6 mm × 150 mm, tamaño de partícula 5 µm) eluyendo con un gradiente de 45-100% de acetonitrilo con 0.05% de TFA en agua para proporcionar el compuesto del título (0.88 g, 23%). LC-ES/MS m/z 518 [M+H]⁺.

15

Preparación 70

4-[1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]-5-yodo-pirazol-3-il]benzoato
de Metilo

Se disolvió 4-[1-(4-carbamoilfenil)-5-yodo-pirazol-3-il]benzoato de metilo (223 mg, 0.499 mmol) en DMF (5 mL).
20 Se enfrió a 0 °C. Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite) (60 mg, 1.5 mmol) en porciones pequeñas durante 10 min con agitación a 0 °C. Se agitó la mezcla 1 h y se agregó yoduro de metilo (93 µL, 1.5 mmol) en una porción única. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó 18 h. Se
25 apagó la reacción con NH₄Cl acuoso (20 mL). Se extrajo la

mezcla con EtOAc (3 × 20 mL). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera (2 × 20 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró a sequedad. Se purificó la mezcla
 5 cruda por cromatografía instantánea sobre sílice (sistema Biotage®, 20 g cartucho @ 25 mL/min) eluyendo con un gradiente de 0-40% de EtOAc/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (175 mg, 74%). LC-ES/MS m/z 476 [M+H]⁺.

Preparación 71: Ruta alterna al intermediario de la

10

Preparación 36

4-[5-(3,5-diterc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se cargó un reactor con 4-[5-yodo-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de
 15 metilo (380 g, 0.720 mol), 2-(3,5-di-terc-butilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (296 g, 0.936 mol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (50 g, 0.072 mol), carbonato de potasio (297 g, 2.150 mol), THF (11.4 L) y agua (0.76 L). Se calentó la reacción a 85 °C por 1 h. Se enfrió a
 20 25 °C y se filtró para dar las dos capas filtradas. Se separaron las fases, y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 × 5 L). Se combinaron las capas orgánicas; se secó con Na₂SO₄; filtró; recolectó lo filtrado; y evaporó el solvente para dar un aceite marrón oscuro, viscoso. Se purificó el aceite por
 25 cromatografía en columna, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH (de 50/1 a

20/1) para dar el producto como un aceite marrón viscoso. Se trituro el aceite en una mezcla de solvente de acetonitrilo/hexano/MTBE (2/1/1, 2L) por 1 h. Se filtró para recolectar el sólido y se secó al aire libre para dar el
 5 producto del compuesto del título (360 g, 84%) como un sólido gris. LC-ES/MS m/z 593 [M+H]⁺.

Preparación 72

4-[5-(3-*terc*-butil-5-isopropoxi-fenil)-1-(4-carbamoilfenil)pirazol-3-il]benzoato de Metilo

10 Se disolvió 4-[1-(4-carbamoilfenil)-5-yodo-pirazol-3-il]benzoato de metilo (116 mg, 0.259 mmol), 2-(3-*terc*-butil-5-isopropoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (100 mg, 0.314 mmol), y carbonato de potasio (108 mg, 0.781 mmol) en THF (15 mL), y agua (3 mL). Se agregó
 15 cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (30 mg, 0.043 mmol). Se purgó el recipiente de reacción 3 veces con nitrógeno. Se calentó la mezcla a 85 °C con agitación por 4 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc (50 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera; secaron sobre Na₂SO₄;
 20 filtró; recolectó lo filtrado; y concentró a sequedad bajo presión reducida. Se purificó la mezcla cruda por cromatografía instantánea sobre sílice (sistema Biotage®, 12 g cartucho @ 25 mL/min) eluyendo con un gradiente de 0-50% de EtOAc/diclorometano durante 25 min para proporcionar el
 25 compuesto del título (105 mg, 79%). LC-ES/MS m/z 512 [M+H]⁺.

Se prepararon los intermediarios en la Tabla 6 abajo, siguiendo esencialmente el procedimiento como se describe en la Preparación 72, usando el yodopirazol y ácido o éster borónico apropiados (1.2 - 1.5 eq).

5

Tabla 6

	Prep	Estructura y Nombre Químico	Ácido o éster borónico	LC-ES/MS (m/z)
10	73	4-[5-(3- <i>terc</i> -butil-5-isopropoxifenil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo	2-(3- <i>terc</i> -Butil-5-isopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano	582 [M+H]
	74	4-[1-(4-cianofenil)-5-(2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-piridil)pirazol-3-il]benzoato de Metilo	2,6-Di- <i>terc</i> -butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	493 [M+H] ⁺
15	75	4-[5-(3- <i>terc</i> -butil-5-isopropilfenil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo	ácido (3- <i>terc</i> -Butil-5-isopropilfenil)borónico	524 [M+H] ⁺
20	76	4-[5-(2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-piridil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo	2,6-Di- <i>terc</i> -butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	539 [M+H] ⁺
	77	4-[5-(3- <i>terc</i> -butil-5-isopropilfenil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo	ácido (3- <i>terc</i> -Butil-5-isopropilfenil)borónico	566 [M+H] ⁺
	78	4-[5-(2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-piridil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de Metilo	2,6-Di- <i>terc</i> -butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	581 [M+H] ⁺
25				

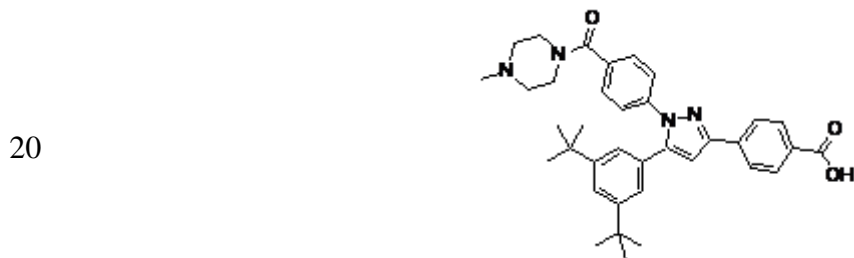
Preparación 79

4-[1-(4-carbamoilfenil)-5-(2,6-di-*terc*-butil-4-
piridil)pirazol-3-il]benzoato de Metilo

Se disolvió 4-(5-(3-*terc*-butil-5-isopropoxifenil)-
5 1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (220 mg,
0.447 mmol) en TFA (4 mL). Se agregó ácido sulfúrico (1 mL)
lentamente. Se calentó la mezcla a 45 °C y se agitó durante
la noche. Se vertió la mezcla en agua helada y se ajustó a
aproximadamente pH = 8 con NaOH 2N (15 mL). Se extrajo la
10 mezcla con EtOAc (3 × 50 mL). Se lavaron las porciones
orgánicas combinadas con salmuera (3 × 10 mL); secaron sobre
Na₂SO₄; filtró; recolectó lo filtrado; y concentró a sequedad
para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 92%) como
un sólido blanco. LC-ES/MS m/z 511 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

ácido 4-[5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-
carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico



Se cargó un reactor con THF (1790 L), 4-[5-(3,5-di-
terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-
carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo (358 g, 0.605
25 mol) y agua (1140 mL) a 8 - 12 °C. Se agregó monohidrato de

hidróxido de litio (38 g, 0.905 mol) en una porción. Se agitó la mezcla por 16 h a 8 - 12 °C. Se agregó EtOAc (30 L) y se ajustó la mezcla a pH = 5 con HCl 1N. Se separaron las dos fases y se extrajo la capa acuosa con EtOAc (2 × 10 L). Se combinaron las capas orgánicas, se secó con sulfato de sodio, filtró, y removi6 el solvente para dar un s6lido. Se purific6 el material por cromatograf6a en columna, eluyendo con DCM/MeOH (20/1) para dar el producto como un s6lido amarillo p6lido. Se trituro6 el s6lido en una mezcla de solvente de acetonitrilo/MTBE (1/3, 4 L) por 1 h. Se filtr6 para recolectar el s6lido y se sec6 bajo vac6o a 50 °C por 72 h para dar el compuesto del t6tulo (264.2 g, 75%) como un s6lido blanco. LC-ES/MS m/z 579 [M+H]⁺.

Procedimiento de Cristalizaci6n:

La base libre cristalina del 6cido 4-[5-(3,5-Di-terc-butylfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico se prepar6 colocando 63.6 mg de 6cido 4-[5-(3,5-Di-terc-butylfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico en un vial de 20 mL. Se agreg6 4 mL de MeOH para preparar una suspensi6n que incluye un s6lido blanco. Se coloc6 el vial con la placa de agitaci6n de suspensi6n calentada a 60 °C y se agit6 a 1000 rpm por 2 horas. Posteriormente, se dej6 enfriar la muestra a temperatura ambiente. Se aisl6 el s6lido blanco resultante por filtraci6n a vac6o, se sec6 durante la

noche en un horno a vacío ajustado a 70 °C durante la noche.

Procedimiento de Cristalización Alternativo:

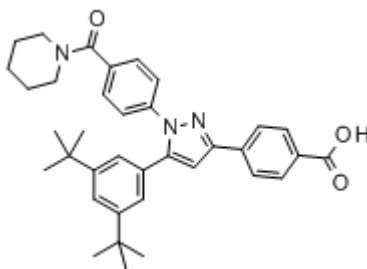
El ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico

- 5 cristalino también puede ser preparado colocando 69 mg de ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico y 3 mg de cristales sembrados de la misma forma en un vial de 20 mL y se agregó 2 mL de MeOH para preparar una suspensión que contiene sólido
- 10 blanco. La suspensión se calentó a 60 °C y agitó a 1000 rpm por cuatro horas. Posteriormente se detuvo la agitación y la muestra se dejó enfriar a temperatura ambiente y reposar hasta la mañana para proporcionar una capa viscosa de sólido blanco bajo un sobrenadante claro pero ligeramente amarillo.
- 15 Se aisló el sólido blanco por filtración a vacío y se secó bajo corriente de nitrógeno por 10 minutos antes de ser colocado en un nuevo vial de tara. Este material resultante puede ser examinado por Difracción en Polvo de rayos-X como se describe abajo. Este material adicional puede ser colocado
- 20 en un horno a vacío ajustado a 70 °C para secar completamente.

Ejemplo 2

ácido 4-[5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(piperidina-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico

5

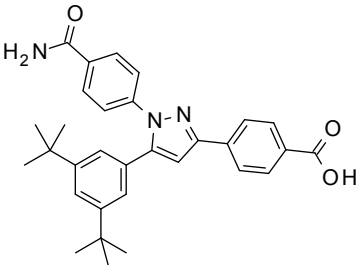
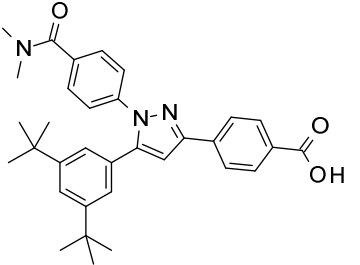
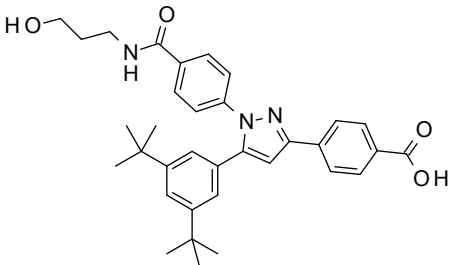


Se disolvió 4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(piperidina-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo (121 mg, 0.209 mmol) en agua (1 mL), THF (3 mL), y metanol (1 mL). Se agregó LiOH (11 mg, 251 mmol). Se agitó la mezcla por aproximadamente 3 h. Se ajustó el pH de la mezcla con HCl 2N a pH = 7. Se diluyó la mezcla con EtOAc (20 mL). Se lavaron los orgánicos con HCl 2N (4 mL), y NaCl acuoso saturado (10 mL). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró bajo presión reducida. Se purificó el producto crudo por TLC preparatoria eluyendo con 10:1 diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 64%). LC-ES/MS m/z 564 [M+H]⁺.

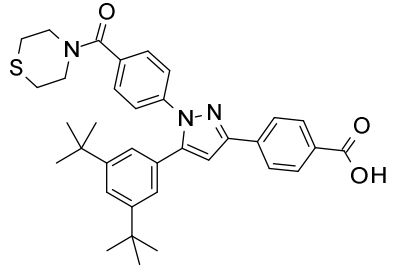
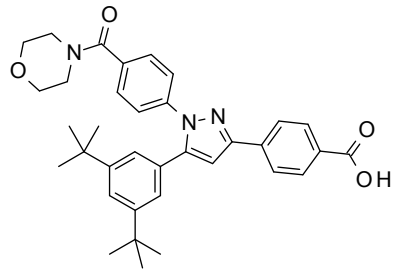
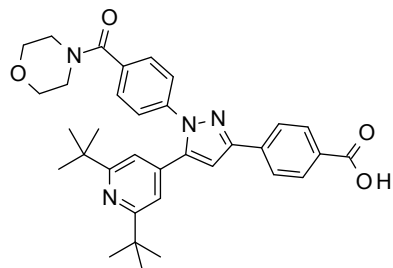
Se prepararon los ejemplos en la Tabla 7 siguiente, esencialmente siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 2, usando el precursor de benzoato de metilo apropiado.

25

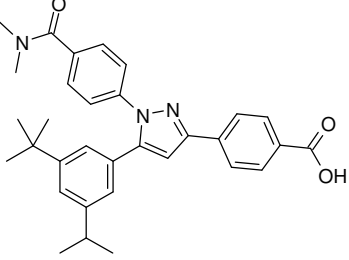
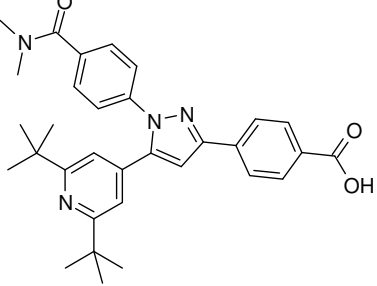
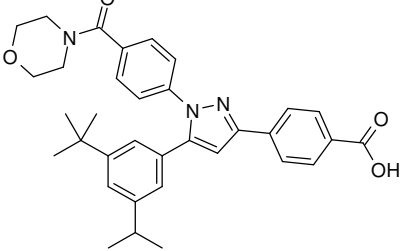
Tabla 7

Ejemplo	Estructura y Nombre Químico	LC-ES/MS <i>m/z</i>
5 3	 ácido 4-[1-(4-Carbamoilfenil)-5-(3,5-di- <i>terc</i>-butilfenil)pirazol-3-il]benzoico	496 [M+H]⁺
10 4 15	 ácido 4-[5-(3,5-Di-<i>terc</i>-butilfenil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3- il]benzoico	524 [M+H]⁺
20 5	 ácido 4-[5-(3,5-Di-<i>terc</i>-butilfenil)-1-[4-(3-hidroxipropilcarbamoil)fenil]pirazol-3- il]benzoico	554 [M+H]⁺

5

Ejemplo	Estructura y Nombre Químico	LC-ES/MS <i>m/z</i>
6	 ácido 4-[5-(3,5-Di-<i>tert</i>-butilfenil)-1-[4-(tiomorfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	582 [M+H] ⁺
7	 ácido 4-[5-(3,5-Di-<i>tert</i>-butilfenil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	566 [M+H] ⁺
8	 ácido 4-[5-(2,6-Di-<i>tert</i>-butil-4-piridil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	567 [M+H] ⁺

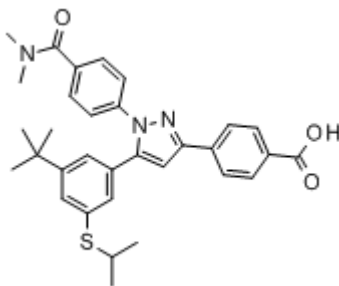
25

Ejemplo	Estructura y Nombre Químico	LC-ES/MS <i>m/z</i>
5 9	 ácido 4-[5-(3-<i>tert</i>-Butil-5-isopropil-fenil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	510 [M+H] ⁺
10 10	 ácido 4-[5-(2,6-Di-<i>tert</i>-butil-4-piridil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	525 [M+H] ⁺
20 11	 ácido 4-[5-(3-<i>tert</i>-Butil-5-isopropil-fenil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	552 [M+H] ⁺

Ejemplo 12

ácido 4-[5-(3-*terc*-Butil-5-isopropilsulfanil-fenil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoico

5



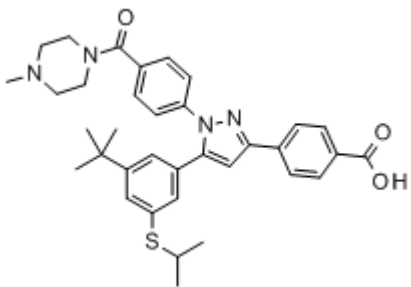
Se disolvió 4-[5-(3-*terc*-butil-5-isopropilsulfanil-
 10 fenil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de
 metilo (100 mg, 0.180 mmol) en metanol (2 mL) y THF (6 mL).
 Se agregó LiOH 1M (2 mL) en una porción única con agitación.
 Se agitó la mezcla por 3 h a temperatura ambiente. Se
 acidificó la mezcla con HCl 2N a aproximadamente pH = 2 y se
 15 extrajo con EtOAc (3 × 20 mL). Se lavaron las porciones
 orgánicas combinadas con salmuera (2 × 10 mL), secaron sobre
 Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para
 proporcionar el compuesto del título (82 mg, 84%) como un
 sólido blanco. LC-ES/MS m/z 542 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 13

ácido 4-[5-(3-*terc*-Butil-5-isopropilsulfanil-fenil)-1-[4-(4-
 metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico

25



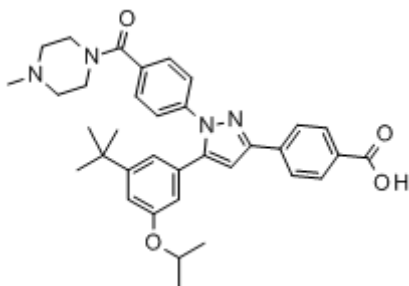
5

Se disolvió 4-[5-(3-*tert*-butil-5-isopropilsulfanil-fenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo (30 mg, 0.049 mmoles) en THF (3 mL) y metanol (1 mL). Se agregó hidróxido de litio 1 N (1.0 mL, 1.0 mmol). Se agitó la reacción por 6 h. Se ajustó a aproximadamente pH = 6 con HCl 1N. Se extrajo con EtOAc (40 mL). Se lavó la porción orgánica con agua (2 × 20 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 85%). LC-ES/MS m/z 597 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 14

ácido 4-[5-(3-*tert*-Butil-5-isopropoxi-fenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico



20

Se disolvió 4-[5-(3-*tert*-butil-5-isopropoxi-fenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo (0.14 g, 0.235 mmol) en THF (3 mL), metanol (1 mL),

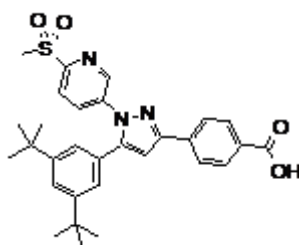
25

y agua (1 mL). Se agregó LiOH (0.015 g, 0.353 mmol) y se agitó por 4 h. Se ajustó a aproximadamente pH = 7 con HCl 2N. Las capas se separaron y se lavó la capa orgánica con NaCl acuoso (10 mL). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró para proporcionar el compuesto del título (135 mg, 99%). LC-ES/MS m/z 581 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

ácido 4-[5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-1-(6-metilsulfonil-3-piridil)pirazol-3-il]benzoico

10



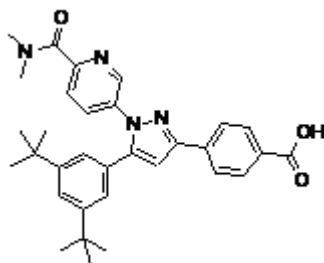
Se disolvió 4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-(6-metilsulfonil-3-piridil)pirazol-3-il]benzoato de metilo (102 mg, 0.187 mmol) en agua (3 mL), THF (9 mL), y metanol (3 mL). Se agregó LiOH (16 mg, 0.374 mmol) en una porción única. Se agitó la mezcla durante la noche. Se ajustó la solución a aproximadamente pH = 2 con HCl 2N. Se extrajo la mezcla 3 veces con EtOAc. Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera (3 × 50 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por TLC preparatoria para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 86%). LC-ES/MS m/z 532 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 16

ácido 4-[5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-1-[6-(dimetilcarbamoil)-
3-piridil]pirazol-3-il]benzoico

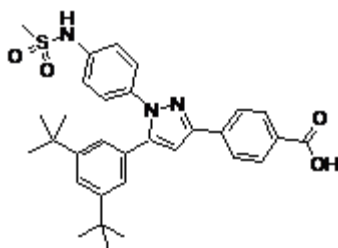
5



Se disolvió 4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-[6-(
10 (dimetilcarbamoil)-3-piridil]pirazol-3-il]benzoato de metilo
la prep 27 es incorrecta, se usa la prep 44 preferentemente
(60 mg, 0.111 mmol) en MeOH (4 mL) y THF (1 mL). Se agregó
LiOH 1M (0.5 mL) en una porción única. Se agitó la mezcla por
5 h a temperatura ambiente. Se acidificó la mezcla a
15 aproximadamente pH = 6-7 con HCl 2N. Se extrajo con EtOAc (50
mL). Se lavó la porción orgánica con salmuera (2 × 20 mL),
secaron sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró bajo presión
reducida. Se purificó el residuo resultante por TLC
preparatoria eluyendo con 10:1 DMC/MeOH para proporcionar el
20 compuesto del título (30 mg, 51%). LC-ES/MS m/z 525 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

ácido 4-[5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(
(metanosulfonamido)fenil]pirazol-3-il]benzoico



5

Se disolvió 4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(metanosulfonamido)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo (230 mg, 411 μ mol) en metanol (3 mL) y THF (3 mL). Se agregó LiOH 1M (1 mL, 1.0 μ mol) en una porción única. Se agitó la mezcla durante la noche. Se apagó la reacción con HCl acuoso diluido. Se extrajo la mezcla 3 veces con EtOAc. Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida. Se purificó el residuo resultante por TLC preparatoria, eluyendo con 2:1 EtOAc/éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 89%). LC-ES/MS m/z 546 [M+H]⁺.

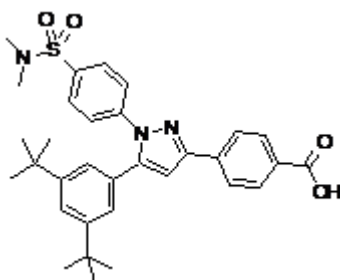
10

15

Ejemplo 18

ácido 4-[5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(dimetilsulfamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoico

20



25

Se disolvió 4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-[4-

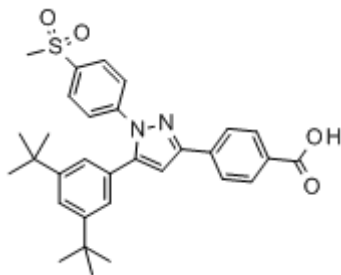
(dimetilsulfamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoato de metilo (0.11 g, 0.192 mmol) en metanol (1 mL) y THF (6 mL). Se agregó LiOH 1N (40 mg, 0.953 mmol) en una porción única. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la
 5 mezcla de reacción con agua. Se extrajo con EtOAc (30 mL). Se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (110 mg, 100%). LC-ES/MS m/z 560 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 19

ácido 4-[5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoico

15



Se disolvió 4-[5-(3,5-di-*terc*-butilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoato de metilo (58 mg, 0.106 mmol) en etanol (2.5 mL) y THF (3 mL). Se agregó hidróxido de sodio (0.064 mL, 0.319 mmol) a temperatura ambiente. Se calentó la reacción a 50 °C con agitación por 2 h. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua y se ajustó a aproximadamente pH = 1-2 con
 25 HCl 1N. Se agitó por 10 min y se enfrió a 4 °C. Se

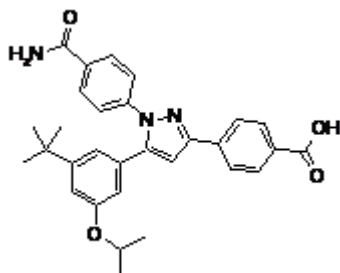
recolectaron los cristales resultantes por filtración a vacío, se enjuagó con agua para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 87%) como un sólido cristalino blanco. LC-ES/MS m/z 531 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 20

ácido 4-[5-(3-*terc*-Butil-5-isopropoxi-fenil)-1-(4-carbamoilfenil)pirazol-3-il]benzoico

10



15

20

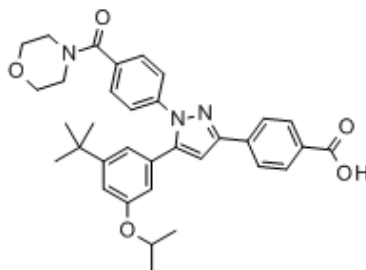
Se disolvió 4-[5-(3-*terc*-butil-5-isopropoxi-fenil)-1-(4-carbamoilfenil)pirazol-3-il]benzoato de metilo (105 mg, 0.205 mmol) en metanol (6 mL), y THF (2 mL). Se agregó LiOH 1M (2 mL) en una porción única con agitación. Se agitó la mezcla por 18 h. Se agregó HCl 2N a pH = 6. Se extrajo con EtOAc (50 mL). Se lavó la porción orgánica con salmuera (2 × 20 mL), secó sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró a sequedad bajo presión reducida. Se purificó la mezcla cruda usando cromatografía instantánea sobre sílice (sistema ISCO®, 12 g cartucho @ 25 mL/min) con un gradiente de 0-20% metanol/diclorometano durante 25 min para proporcionar el compuesto del título (93 mg, 91%). LC-ES/MS m/z 498 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 21

ácido 4-[5-(3-*terc*-Butil-5-isopropoxi-fenil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico

5



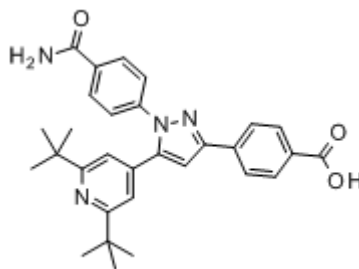
Se disolvió 4-(5-(3-*terc*-butil-5-isopropoxifenil)-1-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil)-pirazol-3-il)benzoato de metilo verificar preparación 73 (160 mg, 0.275 mmol) en metanol (6 mL) y THF (2 mL). Se agregó LiOH 1M (2 mL) en una porción única y se agitó durante la noche. Se ajustó a aproximadamente pH = 6 con HCl 2N. Se extrajo con EtOAc (50 mL). Se lavaron los orgánicos combinados con salmuera (2 × 20 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (136 mg, 87%). LC-ES/MS m/z 568 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 22

ácido 4-[1-(4-Carbamoilfenil)-5-(2,6-di-*terc*-butil-4-piridil)pirazol-3-il]benzoico

20



25

Se disolvió 4-[1-(4-carbamoilfenil)-5-(2,6-di-terc-butyl-4-piridil)pirazol-3-il]benzoato de metilo (210 mg, 0.411 mmol) en metanol (6 mL) y THF (2 mL). Se agregó LiOH 1M (1 mL) en una porción única. Se agitó la mezcla 18 h. Se
5 ajustó la mezcla aproximadamente pH = 6 con HCl 2N y se extrajo con EtOAc (50 mL). Se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera (2 × 20 mL), secaron sobre Na₂SO₄, filtró, y concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 88%) como un sólido blanco. LC-ES/MS m/z
10 497 [M+H]⁺.

Difracción en Polvo de Rayos-X

Los patrones de XRD de ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butylfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-
15 3-il]benzoico cristalino los cuales pueden ser preparados como se describe anteriormente para el ejemplo 1, se obtienen en un difractómetro de polvo de rayos X Endeavor de Bruker D4, equipado con una fuente CuKα ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$) y un detector Vantec, que opera a 35 kV y 50 mA. La muestra se analizó
20 entre 4 y 40° en 2θ, con un tamaño de etapa de 0.009° en 2θ y una velocidad de exploración de 0.5 segundos/etapa, y con una divergencia de 0.6 mm, anti-dispersor fijo 5.28, y ranuras detectoras de 9.5 mm. El polvo seco se envasó en un sujetador de muestra de cuarzo y se obtiene una superficie suave usando
25 una laminilla de vidrio. Los patrones de difracción en forma

de cristal son recolectados a temperatura ambiente y humedad relativa. Una variabilidad de posición pico de ± 0.2 en 2θ toma en cuenta las variaciones potenciales sin obstaculizar la identificación inequívoca de la forma de cristal indicado.

5 La confirmación de una forma de cristal puede hacerse con base en cualquier combinación única de picos distinguidos (en unidades de $^{\circ}2\theta$), típicamente los picos más prominentes. El patrón de difracción de forma de cristal, recolectado a temperatura ambiente y humedad relativa, se ajustó con base
10 en los picos estándares NIST 675 a 8.853 y 26.774 grados 2θ -theta.

De este modo, una muestra preparada de la base libre del ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico
15 preparado como se describe anteriormente por el ejemplo 1, es caracterizada por un patrón de XRD usando radiación CuK α por tener picos de difracción (valores 2θ -theta) como se describe en la Tabla 8 abajo, y en particular que tiene picos a 5.414 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del
20 grupo que consiste de 19.851, 7.498, y 14.588; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0.2 grados.

Tabla 8:

Picos de difracción en polvo de rayos-X de la base libre del ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico.

5

10

15

Posiciones pico del ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico cristalino			
Pico	Ángulo ($^{\circ}2\text{-Theta}$) +/- 0.2 $^{\circ}$	Intensidad relativa (% de picos más intensos)	valor d (angstroms)
1	5.4	100	16.30899
2	19.9	49.5	4.46887
3	7.5	40	11.78807
4	14.6	37.2	6.06742
5	16.0	32.5	5.52133
6	19.4	28.1	4.56078
7	15.7	27.2	5.63154
8	22.1	23.9	4.01812
9	24.3	20.3	3.65783
10	18.4	17.8	4.82536

Ensayos

20

Los siguientes protocolos de ensayo y resultados de los mismos que demuestran la utilidad y eficacia de los compuestos y/o métodos de la invención actual se proporciona para el propósito de ilustración y no significan ser limitantes en cualquier forma.

25

Ensayo de Unión de RAR α , β y γ

Los compuestos pueden ser evaluados para unión a RAR α , β y γ midiendo su capacidad para unirse competitivamente a los receptores de RAR cuando se dimeriza con el asociado de unión RXR α . Los ensayos competitivos se pueden llevar a cabo por tecnología de Ensayo de Proximidad de Escintilación (SPA) usando los receptores de heterodímeros RAR α , β o γ (con RXR α como un asociado para todos los RAR) preparados en un sistema de expresión de baculovirus. Se usó el oligonucleótido biotinilado: 5'-ATAATGTAGGTAATAGGTCACCAGGAGGTCAAAGG-3' para unión del receptor a perlillas de SPA revestidas de estreptavidina-silicato de itrio. Por cavidad, se preincubaron 0.1 nM con 82.7 μ g de perlillas de SPA en un amortiguador de unión que contiene 10 mM de HEPES pH 7.8, 80 mM de KCl, 0.5 mM de MgCl₂, 1 mM de DTT, 0.5% de CHAPS y 16.6 μ g de albúmina de suero bovino por 30 minutos a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a 2,000 rpm por 3 min para peletizar la mezcla de perlillas-oligo. Se removió el sobrenadante y se resuspendió la pelotilla de perlillas-oligo en el mismo amortiguador de unión como anteriormente, pero el cual además ahora contiene también 14% de glicerol, 5 μ g de ADN de esperma de salmón recortado, 0.5 μ g de RAR α , 1.0 μ g de RAR β , o 0.25 μ g de receptor RAR γ , respectivamente. Se llevaron a cabo los análisis de unión en la presencia de ~11.3 μ Ci de ³H

de ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), y concentraciones múltiples de compuesto de prueba que varían de (5 nM a 10 μ M). La unión no específica puede ser determinada en la presencia de 1 μ M de TTNPB no etiquetado. Se usan los datos para calcular un IC_{50} para los compuestos después de ajustar las curvas de respuesta de dosis a un ajuste logístico de 4 parámetros. Se usó la ecuación Cheng-Prusoff para convertir valores IC_{50} (nM) para compuestos a K_i , y el K_d puede ser determinado por unión de saturación. Todos los compuestos listados como Ejemplos descritos en la presente demuestran actividad en el ensayo de unión RAR γ sustancialmente como se describe en la presente con un K_i medido de menos de 20 nM. Todos los compuestos listados como Ejemplos descritos en la presente demuestran baja actividad en el ensayo de unión de RAR β como se describe en la presente con un K_i medido mayor de 100 nM. Todos los compuestos listados como Ejemplos descritos en la presente demuestran baja actividad en el ensayo de unión de RAR α sustancialmente como se describe en la presente con un K_i medido mayor de 100 nM. Los resultados de cuatro de los Ejemplos se muestran en la Tabla 9 siguiente:

Ensayo de unión RAR α , β y γ **Tabla 9**

Nombre de compuesto	K _i RAR γ (nM)	K _i RAR α (nM)	K _i RAR β (nM)
Ejemplo 1 ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	1.69 n = 1	>970 n = 1	>1820 n = 1
Ejemplo 8 ácido 4-[5-(2,6-Di-terc-butil-4-piridil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	1.58 n = 1	357 n = 1	1400 n = 1
Ejemplo 12 ácido 4-[5-(3-terc-Butil-5-isopropilsulfanil-fenil)-1-[4-(dimetilcarbamoil) fenil]pirazol-3-il]benzoico	3.06 n = 1	386 n = 1	609 n = 1
Ejemplo 19 ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoico	2.76 n = 1	285 n = 1	828 n = 1

Los resultados de este ensayo apoyan que los Ejemplos descritos en la presente se unen al receptor de RAR γ y la selectividad de los Ejemplos para el receptor RAR γ sobre los receptores RAR α , y RAR β .

Ensayo reportero de Gal4 para determinar la actividad
antagonista del receptor RAR

Para ensayos a base de célula, se transfectaron células HEK293 renales embriónicas humanas con plásmidos del gen reportero y receptor usando Eugene. La plásmido reportero que contiene cinco sitios de unión Gal4 y un promotor tardío principal de adenovirus corriente arriba del ADNc reportero de luciferasa se transfectó junto con un plásmido que expresa constitutivamente el dominio de unión de ADN de Gal4 (DBD) y el dominio de unión del ligando RAR α (LBD), Gal4 (DBD) RAR γ (LBD), o el receptor híbrido de Gal4 (DBD) RAR β (LBD) usando un promotor SV40. Las células son transfectadas en matraces de T175 cm revestidos con poli-d-lisina en medio DMEM que contiene 5% de Suero Bovino Fetal desprovisto de carbono (FBS). Después de una incubación durante la noche, las células transfectadas son tripsinizadas, plaqueadas en discos opacos de 96 cavidades en medio DMEM que contiene 5% de FBS desprovisto de carbono, se incuban por 4 h, después exponen a 0.17 nM a 10 μ M de compuesto de prueba en diluciones semi log. Para determinar la actividad antagonista del compuesto de prueba, concentraciones EC₈₀ de agonistas para cada receptor también se agregan al medio (15 nM del ácido trans-retinoico, ATRA, para RAR α y RAR γ , 10 nM de ATRA para RAR β). Después de 24 horas de incubación con compuestos, las células son lisadas y se determina la actividad de luciferasa. Los

datos son ajustados a una logística de ajuste de cuatro parámetros para determinar los valores IC_{50} . El % de inhibición máximo se determina contra la respuesta celular a 0.25% de DMSO en la ausencia de ATRA. Todos los compuestos de los Ejemplos descritos en la presente demuestran actividad en el ensayo reportero de Gal4 sustancialmente como se describe en la presente con un K_b medido de menos de 250 nM. Los resultados de cuatro de los compuestos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

Ensayo Reportero Gal4

Nombre de compuesto	K_b (nM)
Ejemplo 1 ácido 4-[5-(3,5-Di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	23.0 ± 5.36 $n = 2$
Ejemplo 8 ácido 4-[5-(2,6-Di- <i>terc</i> -butil-4-piridil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	28.7 $n = 1$
Ejemplo 12 ácido 4-[5-(3- <i>terc</i> -Butil-5-isopropilsulfanil-fenil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	30.2 $n = 1$
Ejemplo 19 ácido 4-[5-(3,5-Di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoico	34.6 $n = 1$

5 Ensayo de Reclutamiento de Coactivador SRC-2 de RAR γ (Modo
Agonista)

El ensayo de reclutamiento de coactivador de SRC-2 de RAR γ utiliza el dominio de unión de ligando (LBD) de RAR γ con su asociado de unión RXR α para determinar la capacidad de un compuesto para mejorar el reclutamiento del SRC-2 co-activador al complejo del receptor. El reclutamiento mejorado de SRC2 se conoce por ser reflectivo de una confirmación agonista del receptor RAR γ . Los péptidos LBD y SRC2 de RAR γ son covalentemente ligados a las perllas AlphaScreen® de manera tal que las interacciones mejoradas de proteína-proteína pueden ser analizadas por transferencia de energía. Se realizaron ensayos de reclutamiento del coactivador usando tecnología AlphaScreen® (Perkin Elmer USA) usando una proteína hSRC-2 etiquetada con GST y LBD de RAR γ humano etiquetado con 6X-Histidina. El LBD RXR α no etiquetado se agregó como un asociado de heterodímero silente. Se usaron perllas de donador quelado de níquel para unir LBD de RAR γ LBD y se usaron perllas de aceptor anti-GST para unir SRC-2. El compuesto de prueba serialmente diluido se agregó en concentraciones que varían desde 10 μ M hasta 500 pM a 20 nM

del receptor RAR γ humano, 25 nM de LBD de RXR α , y 5 nM de proteína SRC-2 en un amortiguador que contiene 25 mM de HEPES (pH 7.5), 100 mM de NaCl, 0.1% de Albúmina de Suero Bovino (fracción V), y 2 mM de DTT que contiene 16.67 μ g/ml de perllillas donadoras queladas de níquel y 16.67 μ g/ml de perllillas aceptoras anti-GST en un volumen final de 15 μ l por cavidad en una proxiplaca de 384 cavidades blancas poco profundas. El agonista RAR, TTNPB se usó como un estándar en cada placa y se agregó en concentraciones que varían desde 100 nM hasta 5 pM. Después de la incubación por 12 horas a temperatura ambiente, se leyó la placa en un Perkin Elmer Envision usando parámetros estándares de AlphaScreen® para excitación y fluorescencia. Se usaron los datos para calcular un EC₅₀ para compuestos después de ajustar las curvas de respuesta de dosis a un ajuste logístico de 4 parámetros. Se calculó el porcentaje de estimulación usando la cima ajustada de la curva estándar de TTNPB como un comparador. Todos los ejemplos descritos en la presente demuestran menos de 50% de estimulación máxima en este ensayo. Los resultados de cuatro de los compuestos se muestran en la Tabla 10.

Tabla 11

Porcentaje de estimulación en Ensayo de Reclutamiento de
Coactivador de SRC-2 de RAR γ (Modo Agonista)

5	Nombre de compuesto	% de estimulación
	Ejemplo 1 ácido 4-[5-(3,5-Di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	0.2 n = 1
10	Ejemplo 8 ácido 4-[5-(2,6-Di- <i>terc</i> -butil-4-piridil)-1-[4-(morfolin-4-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	0.6 n = 1
	Ejemplo 12 ácido 4-[5-(3- <i>terc</i> -Butil-5-isopropilsulfanil-fenil)-1-[4-(dimetilcarbamoil)fenil]pirazol-3-il]benzoico	8.4 n = 1
15	Ejemplo 19 ácido 4-[5-(3,5-Di- <i>terc</i> -butilfenil)-1-(4-metilsulfonilfenil)pirazol-3-il]benzoico	-3 n = 1

Los resultados de este ensayo muestran que los Ejemplos descritos en la presente no muestran actividad
20 agonística de RAR γ significativa.

Modelo de Yodoacetato Monosódico (MIA) en Dolor

La inyección de ácido monoyodoacético (MIA) en la articulación de la rodilla de ratas produce un ataque
25 inflamatorio agudo, el cual entonces se desarrolla en

degeneración crónica de los tejidos de la articulación en la articulación inyectada. El dolor resultante de la lesión de la articulación se puede medir por medio de peso diferencial que portan las patas traseras usando un probador de incapacitancia. El modelo MIA ha sido bien descrito en la literatura y se ha usado para demostrar la eficacia contra el dolor para una variedad de mecanismos y compuestos. La eficacia es rutinariamente medida por la capacidad de un compuesto para distribución de peso parcialmente normalizado. La eficacia máxima que se puede lograr en el MIA estándar es dependiente del mecanismo a ser estudiado; sin embargo, para muchos mecanismos, la eficacia máxima lograda resulta en un 25%-50% de reducción en el diferencial de peso portado.

Se usaron ratas Lewis machos de aproximadamente 150-170 g y entre 6-8 semanas de edad. Los animales se dejaron aclimatar al ambiente por al menos 72 h. Se registró el peso corporal como sea necesario para esquemas de dosificación y para calibración de Probadores de Incapacitancia. Los animales se asignaron a grupos de tratamiento usando la Herramienta de Asignación de Bloque Aleatorio (BRAT).

Sal de sodio MIA (de Sigma). Se almacenó la sal de s MIA a -80°C . Se preparó la MIA, 3 mg en 50 μl , en salina al 0.9% estéril. Se cargaron las jeringas con la solución MIA preparada, el mismo día que las ratas van a ser inyectadas.

Se anestesiaron los animales con Isoflurano. Se flexionó la articulación de la rodilla para localizar el espacio de la articulación entre la tibia y el fémur. Se limpió el sitio de inyección con etanol al 70% y lentamente
 5 se inyectó la MIA o salina en el espacio de la articulación. Se inyectó la rodilla derecha con MIA (50 μ l) y se inyectó la rodilla izquierda (control contralateral) con salina estéril (50 μ l).

Lecturas del Probador de Incapacitancia -
 10 Probadores de Incapacitancia (Columbus Instruments International, Columbus, OH) para mediciones que llevan peso. Las ratas se colocaron en una cámara de plexiglass de forma que cada pata trasera se apoye en una placa de separación forzada (sensor de presión). Las ratas se dejaron aclimatar a
 15 la cámara por al menos 5 minutos. Se tomaron un total de tres lecturas por segundo para reflejar la cantidad de presión ejercida por la pata izquierda así como derecha apoyada mientras la rata se coloca en la cámara. La fuerza ejercida por cada pata apoyada se mide en gramos y se calcula como la
 20 distribución de peso apoyado de la pata izquierda- distribución de peso apoyado de la pata derecha. Así, la distribución de peso apoyado de la pata para cada animal es un promedio de las tres lecturas por segundo.

Estudios para antagonistas RAR γ : Se dosificaron las
 25 ratas con antagonista RAR γ una vez al día 9 después de la

inyección de MIA y se midió cada rata para dolor 2 h después de la dosificación. Se dejaron 10-15 min entre dosificación para cada rata para dejar de 10-15 min para mediciones de dolor. La mayoría de los compuestos son inicialmente
5 seleccionados para reducción de dolor en un estudio de dosis única a 1 ó 3 mg/kg del compuesto antes avanzar a los estudios de respuesta a la dosis. Se generaron las curvas de respuesta a la dosis y valores ED_{50} para los antagonistas RAR γ , realizando ya sea estudios de respuestas a la dosis por
10 separado así como combinando los resultados en donde los 2 estudios son: 1) vehículo, antagonista RAR γ a 0.1, 0.3 y 1.0 mg/kg, y 2) vehículo, antagonista RAR γ a 1, 3 y 10 mg/kg; o como un estudio de respuesta a la dosis en donde todos los animales son puestos a prueba en el mismo estudio a 0.1, 0.3,
15 1.0, 3.0, y 10 mg/kg (Ejemplo 1 solamente). El volumen de dosis para ya sea el tipo de estudio es 5 ml/kg.

En un estudio de respuesta a la dosis en el modelo MIA estándar, el compuesto del Ejemplo 1 significativamente inhibe el dolor cuando se compara al vehículo a una dosis de
20 0.1 mg/kg.

Los compuestos ejemplificados de la presente invención pueden ser ya formulados en composiciones farmacéuticas de conformidad con la práctica aceptada tal como se encontró en Remington's Pharmaceuticals Sciences,
25 Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pa. 1990. La

administración oral es típicamente la ruta preferida de administración para terapia de osteoartritis. Las composiciones farmacéuticas preferidas se pueden formular como una tableta o cápsula para administración oral. La
5 tableta o cápsula puede incluir un compuesto de la presente invención en una cantidad efectiva.

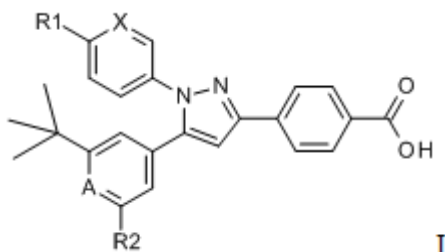
La composición farmacéutica se administra a un paciente en cantidades efectivas para tratar artritis, más particularmente osteoartritis y aún más preferible para dolor
10 asociado con osteoartritis. Se puede determinar una cantidad apropiada o dosis efectiva para tratar a un paciente por un proveedor de cuidado de la salud y puede ser dependiente de la edad, salud y peso del receptor, tipo de tratamiento actual, si cualquiera, frecuencia de tratamiento, y la
15 naturaleza del efecto deseado. Los niveles de dosificación típicos se pueden optimizar usando técnicas clínicas estándares y pueden depender en la forma de administración y la condición del paciente.

Un compuesto de la presente invención se puede
20 emplear en combinación con uno o más agentes terapéuticos, tales como, analgésicos y/o NSAIDS (fármacos anti-inflamatorios no esteroideos) o inhibidores COX-2 por ejemplo, tales como aspirina, acetaminofeno, celecoxib, diclofenaco, ibuprofeno, indometacina y naproxeno, u otros
25 agentes anti-inflamatorios.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

- 5 1. Un compuesto que tiene una Fórmula siguiente:



- 10 caracterizado porque:

A es CH o N;

X es CH o N;

R1 se selecciona de: $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, y $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;

- 15 R2 se selecciona de: $-\text{alquilo C}_{3-4}$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$;

 cada R3 se selecciona independientemente de: H y $-\text{CH}_3$;

- 20 R4 se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, y 4-metil-1-piperazinilo; y

 siempre que cuando uno de A o X es N, el otro de A o X es CH;

 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 25 2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque A es CH.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque X es CH.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R1 es -
5 C(O)N(R3)₂ o -C(O)R4, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R2 se selecciona de: -alquilo C₃₋₄ y -SCH(CH₃)₂; o una sal del mismo
10 farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R2 se selecciona de: isopropilo, *terc*-butilo, y -SCH(CH₃)₂, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15 7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R2 es isopropilo o *terc*-butilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque cada R3 es -CH₃, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque cada R3 es H, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque R4 se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, y 4-metil-1-piperazinilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque R4 es 4-morfolinilo o 4-metil-1-piperazinilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10 12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque R4 es 4-metil-1-piperazinilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque:

15 A es CH;

X es CH;

R1 es $-C(O)N(R_3)_2$, o $-C(O)R_4$;

R2 se selecciona de: -alquilo C_{3-4} , $-OCH(CH_3)_2$, y $-SCH(CH_3)_2$;

20 cada R3 es independientemente H o CH_3 ; y

R4 se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo, 4-tiomorfolinilo, $-NH(CH_2)_3OH$ y 4-metil-1-piperazinilo;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 14. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque,

A es CH;

X es CH;

R1 es $-C(O)N(R3)_2$, o $-C(O)R4$;

R2 se selecciona de: -alquilo C_{3-4} ;

5 cada R3 es independientemente H o $-CH_3$; y

R4 se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo,
4-tiomorfolinilo, $-NH(CH_2)_3OH$ y 4-metil-1-piperazinilo;

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de conformidad con la
10 reivindicación 1, caracterizado porque:

A es CH;

X es N;

R1 es $-C(O)N(R3)_2$;

R2 es -alquilo C_{3-4} ; y

15 R3 es H o $-CH_3$; o

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de conformidad con la
reivindicación 1, caracterizado porque:

A es N;

20 X es CH;

R1 es $-C(O)R3$ o $-C(O)R4$;

R2 es -alquilo C_{3-4} ;

R3 es H o CH_3 ;

R4 es 4-morfolinilo, o

25 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de conformidad con ya sea la reivindicación 15 ó 16, caracterizado porque R2 es *terc*-butilo, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto caracterizado porque es ácido 4-
5 [5-(3,5-Di-*terc*-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

19. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera
10 de las reivindicaciones 1 a 18, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto como se reivindica por la
15 reivindicación 18 y adicionalmente que comprende uno o más agentes terapéuticos.

21. Un método de tratamiento de dolor osteoartrítico en un paciente en necesidad del tratamiento, caracterizado porque comprende administrar al paciente una
20 cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 19 ó 20.

22. Un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en terapia.

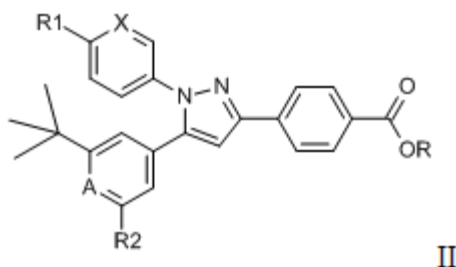
23. Un compuesto, o una sal del mismo

farmacéuticamente aceptable, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en el tratamiento de osteoartritis.

24. Uso de un compuesto, o una sal del mismo
5 farmacéuticamente aceptable, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para uso en la manufactura de un medicamento.

25. Un compuesto de conformidad con la Fórmula II

10



caracterizado porque:

R se selecciona de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,
15 cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y
alquilfenilo C₁₋₅;

A es CH o N;

X es CH o N

R1 se selecciona de: -SO₂CH₃, -SO₂N(CH₃)₂,
20 -C(O)N(R₃)₂, -C(O)R₄, y -NHSO₂CH₃;

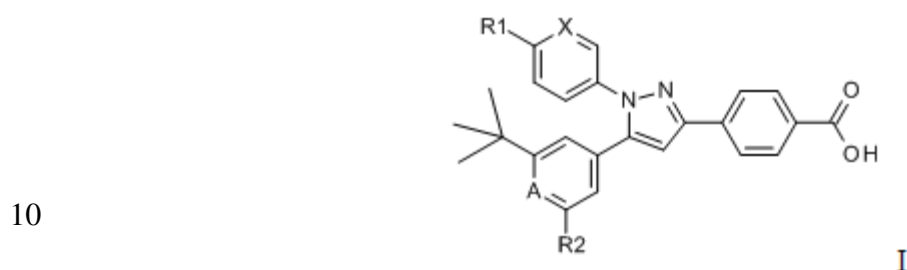
R2 se selecciona de: -alquilo C₃₋₄, -OCH(CH₃)₂, y
-SCH(CH₃)₂;

cada R₃ se selecciona independientemente de: H y
-CH₃;

25 R₄ se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo,

4-tiomorfolinilo, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, y 4-metil-1-piperazinilo; y
 siempre que cuando uno de A o X es N, el otro de A
 o X es CH;
 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 26. Un proceso para preparar un compuesto de
 Fórmula I o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,



caracterizado porque:

A es CH o N;

X es CH o N;

15 R1 se selecciona de: $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_4$, y $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$;

R2 se selecciona de: -alquilo C_{3-4} , $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, y
 $-\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$;

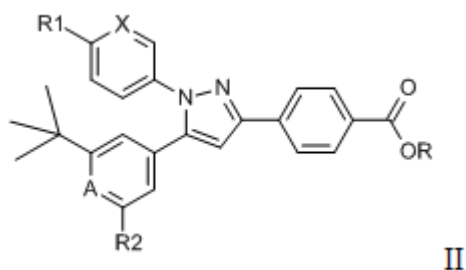
20 cada R3 se selecciona independientemente de: H y
 $-\text{CH}_3$;

R4 se selecciona de: 4-morfolinilo, 1-piperidinilo,
 4-tiomorfolinilo, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$, y 4-metil-1-piperazinilo; y
 siempre que cuando uno de A o X es N, el otro de A
 o X es CH;

25 el método comprende des-esterificar un compuesto de

Fórmula II;

5



en donde R1 a R4 es como anteriormente; y

R se selecciona de alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, -
 cicloalquilo C₃₋₆, alquil C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, y -
 10 alquilfenilo C₁₋₅ para proporcionar un compuesto de fórmula I,
 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable

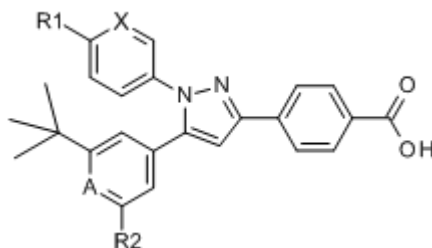
27. Un compuesto caracterizado porque es ácido 4-[5-(3,5-Di-terc-butilfenil)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil]pirazol-3-il]benzoico en forma cristalina
 15 distinguido por un patrón de difracción en polvo de rayos-X
 obtenido de una fuente de CuK α ($\lambda=1.54056$ Å) el cual
 comprende picos a:

- a) 5.4, 7.5, 14.6, y 19.9 +/-0.2 in 2 θ ; o
 b) 5.4, 7.5, 14.6, 16.0, 19.4, y 19.9 +/- 0.2 in
 20 2 θ ; o
 c) 5.4, 7.5, 14.6, 15.7, 16.0, 19.4, 19.9 y 22.1
 +/-0.2 en 2 θ .

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere compuestos de
Fórmula I

5



o una sal farmacéutica del mismo; métodos para
10 tratar osteoartritis y el dolor asociado con osteoartritis
usando los compuestos; y proceso para preparar los
compuestos.

15

20

25

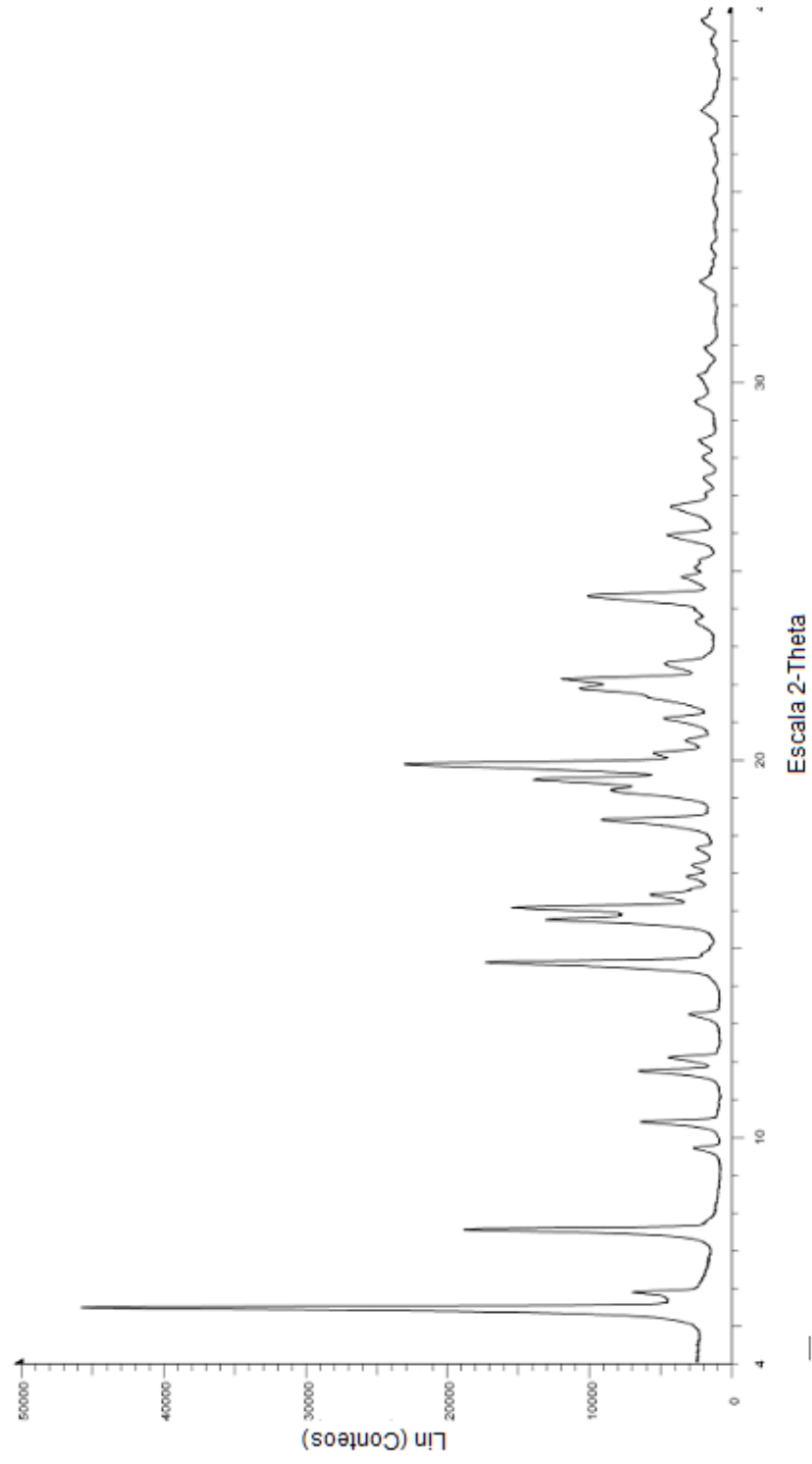


Figura 1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X19317	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2012/060995	International filing date (<i>day/month/year</i>) 19/10/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 31/10/2011
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

SUBSTITUTED PYRAZOLE ANALOGUES AS RAR ANTAGONISTS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/060995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D231/12 C07D401/04 A61K31/4439 A61K31/4965 A61K31/5377
A61K31/415 A61P19/00

ADD.

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 A61K A61P

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 practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI 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.
A	Susana A'lvarez: "Retinoic acid receptor modulators: a perspective on recent advances and promises", Expert Opinion in Therapeutic Patents, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 55-63, XP055045183, DOI: 10.1517/13543776.2011.536531 Retrieved from the Internet: URL: http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1517/13543776.2011.536531 [retrieved on 2012-11-22] the whole document ----- -/-	1-27



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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 application or patent 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

22 November 2012

Date of mailing of the international search report

29/11/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marzi, Elena

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/060995

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 434 178 A (TALLEY JOHN J [US] ET AL) 18 July 1995 (1995-07-18) cited in the application page 1, lines 8-12; claims 1-29 column 2, lines 40-50 column 25, lines 45-46 column 27, lines 22-23 -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/060995

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5434178	A	18-07-1995	AT 195118 T 15-08-2000
		AU 1171595 A 19-06-1995	
		CA 2177574 A1 08-06-1995	
		DE 69425442 D1 07-09-2000	
		DE 69425442 T2 08-02-2001	
		DK 0731796 T3 04-09-2000	
		EP 0731796 A1 18-09-1996	
		ES 2150545 T3 01-12-2000	
		GR 3034515 T3 29-12-2000	
		JP H09505830 A 10-06-1997	
		PT 731796 E 31-01-2001	
		US 5434178 A 18-07-1995	
		WO 9515318 A1 08-06-1995	
