(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 376 176**

(51) Int. Cl.:
***C07D 261/08*** (2006.01)
***C07D 413/12*** (2006.01)
***A61K 31/42*** (2006.01)
***A61P 3/06*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08781651 .8**
(96) Fecha de presentación: **11.07.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2178851**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.04.2010**

(54) Título: **COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA MODULAR FXR.**

(30) Prioridad:
**16.07.2007 US 949974 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
**09.03.2012**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
**09.03.2012**

(73) Titular/es:
**ELI LILLY & COMPANY**
**LILLY CORPORATE CENTER**
**INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

(72) Inventor/es:
**GENIN, Michael, James;**
**AGEJAS-CHICHARRO, Francisco, Javier;**
**BUENO MELENDO, Ana, Belen;**
**MANNINEN, Peter, Rudolph y**
**WARSHAWSKY, Alan, M.**

(74) Agente/Representante:
**Carpintero López, Mario**

**ES 2 376 176 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos y procedimientos para modular FXR

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a los campos de la química médica, farmacología y medicina. Específicamente, la invención se refiere a nuevos compuestos útiles para el tratamiento de dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipidemia.

La dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipidemia, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, apoplejía, etc, son causas importantes de muerte, morbidez y pérdida económica. Se reconoce que los lípidos de plasma, especialmente fracciones de colesterol, tienen un papel significativo en la salud cardiovascular. Es deseable la modulación favorable de lípidos del plasma tales como triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL.

Se están realizando numerosos esfuerzos para proporcionar entidades moleculares seguras y eficaces para el tratamiento de enfermedades relacionadas con dislipidemia. Por ejemplo, la solicitud de patente WO 2004/048349 A1 desvela compuestos pretendidamente útiles como agonistas del receptor de farnesoide X (FXR). La solicitud internacional de PCT WO2007/092751 A3 desvela compuestos de isoxazol útiles para modular FXR. La solicitud internacional de PCT WO 2007/140174 A2 desvela derivados de ariltriazol como moduladores de FXR y su preparación, composiciones farmacéuticas y uso en el tratamiento de dislipidemia y enfermedades relacionadas.

Los agonistas de FXR son ligandos para un receptor nuclear que regula la transcripción de genes que controlan el metabolismo de triglicéridos, colesterol y carbohidratos. A pesar de los esfuerzos anteriores y otros, sigue existiendo una necesidad de descubrir y desarrollar compuestos que se cree que son potentes y eficaces (basándose en modelos *in vitro* e *in vivo*) agonistas de FXR. Tales compuestos serían útiles para el tratamiento de trastornos caracterizados por o resultantes de un perfil lipídico no deseable incluyendo dislipidemia y enfermedades relacionadas por ejemplo, aterosclerosis.

Los compuestos de la presente invención son agonistas de FXR. Los compuestos de la presente invención son útiles para alterar de forma beneficiosa los perfiles lipídicos incluyendo pero sin limitación reducir los niveles de colesterol totales, reducir los niveles de colesterol LDL, reducir los niveles de colesterol VLDL, elevar los niveles de colesterol HDL y reducir los niveles de triglicéridos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en terapia, en particular para su uso en el tratamiento de dislipidemia y enfermedades relacionadas. La presente invención también se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dislipidemia o enfermedades relacionadas. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de aterosclerosis.

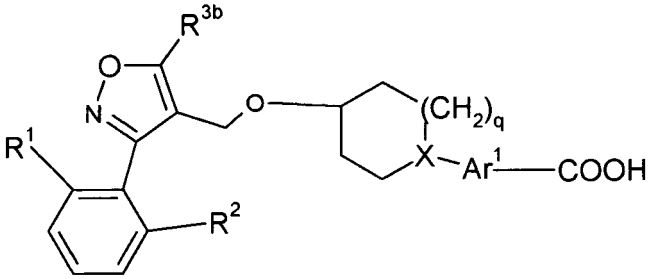
El término “dislipidemia” como se usa en el presente documento se refiere a una anomalía en, o cantidades anómalas de lípidos y glicoproteínas en la sangre y las patologías resultantes, causadas por, empeoradas por o accesorias de dicha anomalía (véase *Dorland’s Illustrated Medical Dictionary, 29ª edición, W. B Saunders publishing Company, Nueva York, NY*). Las patologías abarcadas dentro de la definición de dislipidemia como se usa en el presente documento incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, HDL en plasma bajo, LDL en plasma alto, VLDL en plasma alto, colestasis de hígado e hipercolesterolemia.

La frase “enfermedades relacionadas con dislipidemia” como se usa en el presente documento se refiere a enfermedades incluyendo pero sin limitación aterosclerosis, trombosis, enfermedad arterial coronaria, apoplejía e hipertensión. Las enfermedades relacionadas con dislipidemia también incluyen enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes, resistencia a insulina y complicaciones de las mismas. Las complicaciones de diabetes incluyen pero sin limitación retinopatía diabética.

Como se usa en el presente documento la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la invención que es parte de un régimen terapéutico aprobado o se determina por un prescriptor cualificado que es suficiente tomado como se indica para tratamiento de una afección descrita en el presente documento.

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales, y por lo tanto, pueden existir en formas ópticamente activas. Todas estas formas ópticamente activas o estereoisómeros están dentro del ámbito de la presente invención. Si se desea un estereoisómero particular, puede prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula



en la que:

q es 1 ó 2;
$R^1$ es cloro, fluoro, o trifluorometoxi;
$R^2$ es hidrógeno cloro, fluoro, o trifluorometoxi;
$R^{3b}$ es trifluorometilo, ciclopropilo o isopropilo;
X es C o N, con la condición de que cuando X es C, q sea 1;
$Ar^1$ se selecciona entre el grupo que consiste en indolilo, benzotienilo, naftilo, fenilo, benzoisotiazolilo, indazolilo y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo; o una sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto, en el que $R^1$ es cloro o trifluorometoxi y $R^2$ es hidrógeno o cloro. Preferiblemente tanto $R^1$ como $R^2$ es cloro o $R^1$ es trifluorometoxi y $R^2$ es hidrógeno.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto en el que $R^{3b}$ es ciclopropilo o isopropilo. Preferiblemente $R^{3b}$ es ciclopropilo.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula, en la que $Ar^1$ es 6-benzoisotiazolilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 6-indazolilo, 5-indolilo o 6-indolilo, 4-fenilo y 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo. Preferiblemente $Ar^1$ es 6-benzoisotiazolilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 6-indazolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, o 4-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo. Más preferiblemente el grupo $Ar^1$ es 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 5-indolilo, 6-indolilo o 4-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo.

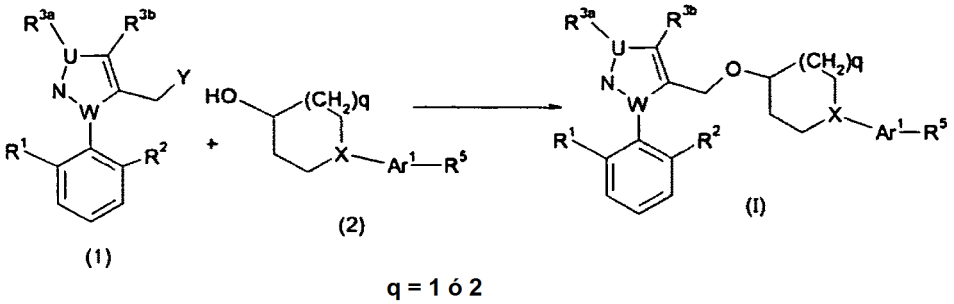
Un compuesto preferido de la invención es un compuesto en el que q es 1 y X es N.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto en el que q es 1 y X es C.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto en el que q es 2 y X es N.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante la combinación de una diversidad de procedimientos por etapas conocidos en la técnica que incluyen los descritos a continuación. Los compuestos se preparan de acuerdo con los esquemas que se indican a continuación cuando se está preparando específicamente un anillo de isoxazol. Los productos de cada etapa en los esquemas que se indican a continuación pueden recuperarse mediante procedimientos convencionales, incluyendo, extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares. En el esquema que se indica a continuación todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente y los reactivos adecuados son bien conocidos y apreciados en la técnica.

**Esquema 1**



El Esquema 1 representa la reacción de un compuesto apropiado de fórmula (1) con un compuesto apropiado de fórmula (2) para dar un compuesto de la presente invención en el que X es N.

Por lo tanto, un compuesto apropiado de fórmula (1) en la que $R^1$, $R^2$, $R^{3b}$ y q se describen en el presente documento e Y es un grupo saliente y un compuesto apropiado de fórmula (2) es uno en el que $R^5$, y $Ar^1$ son como se definen en la formula (I) o un grupo que da lugar a $R^5$ como se define en la fórmula (I), por ejemplo, mediante la formación de un éster, una amida, una sulfonamida o un ácido se hacen reaccionar para formar el compuesto de fórmula (I) con las protecciones y/o desprotecciones adecuadas u otras etapas de procesamiento conocidas por un experto en la técnica o desveladas en el presente documento. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen haluros, particularmente cloro, bromo, y yodo; y ésteres sulfonato, tales como brosilo, tosilo, metanosulfonilo y trifluro metano sulfonilo.

Por ejemplo, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (2) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, piridina, metiletil cetona y similares. Como se apreciará fácilmente en la reacción se usa normalmente un exceso de una base adecuada, tal como hidruro sódico, carbonato potásico, t-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, bicarbonato sódico, trietilamina, diisopropietilamina. Dichas reacciones se realizan generalmente a temperaturas de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado y típicamente usan de aproximadamente 1 a 2 equivalentes del compuesto de fórmula (2). Además, pueden añadirse hasta aproximadamente 2 equivalentes de un éter corono, 18-corona-6 por ejemplo, para facilitar la reacción y se prefiere un microondas como aparato de calentamiento cuando $R^{3b}$ = iPr. Los compuestos en los que $R^5$ es un éster pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) en la que $R^5$ es un ácido a través de procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica. Por ejemplo, hidrólisis de ésteres alquílicos simples en disolventes adecuados, tales como THF, acetonitrilo, metanol, etanol, agua y mezclas de los mismos a temperaturas de aproximadamente 25-100 ºC con bases adecuadas que incluyen, por ejemplo, NaOH, LiOH y KOH. En una modificación de este procedimiento de hidrólisis puede usarse un aparato de microondas como una fuente de energía/calor, especialmente cuando el éster se impide estéricamente. Por ejemplo, es útil un microondas de laboratorio que utiliza el ajuste de menor potencia a aproximadamente 125 ºC durante aproximadamente 20 minutos en las mezclas de disolventes que se han descrito anteriormente. Cuando $R^5$ es un éster t-butílico, el ácido correspondiente puede formarse en condiciones ácidas bien conocidas por los expertos en la técnica.

En una etapa opcional, se forma una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I). La formación de sales farmacéuticamente aceptables se conoce bien y se aprecia en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, y col., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002; S.M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts, "Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, Nº 1, Enero 1977.

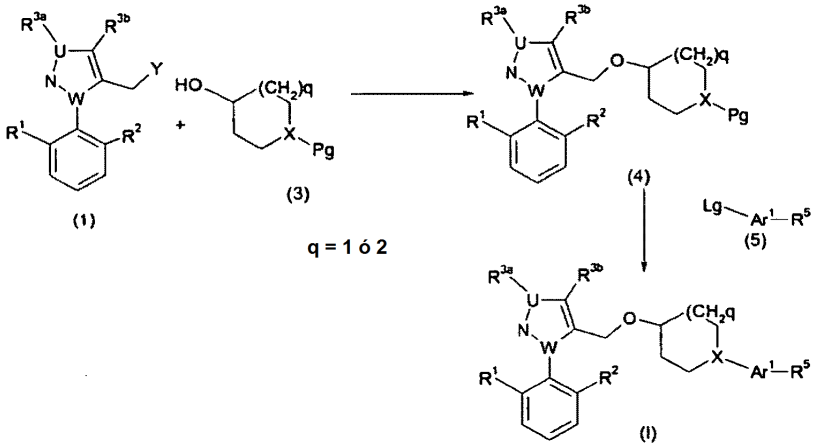
Como se apreciará fácilmente los compuestos de fórmula (1) y (2) pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos que son bien conocidos y establecidos en la técnica que incluyen métodos y procedimientos similares a los descritos en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de isoxazol de fórmula (1), en la que U = O y W = C se prepararon mediante la reacción de benzaldehídos opcionalmente sustituidos con hidroxilamina en presencia de una base adecuada, tal como trietilamina seguido de cloración con un agente de cloración adecuado, tal como N-Cloro succinimida, para proporcionar cloroximas (véase, por ejemplo J. Med. Chem. 2000, 43 (16), 2971-2974). La reacción de las cloroximas y un beta-cetoéster apropiado en condiciones básicas con una base adecuada, tal como trietilamina o metóxido sódico, proporciona los penúltimos ésteres de isoxazol. Los ésteres de isoxazol pueden reducirse para dar los compuestos de alcohol de fórmula (1) con procedimientos bien conocidos (por ejemplo, DIBAL-H, LAH) y se convierten posteriormente en un grupo saliente, tal como por ejemplo, un grupo saliente de haluro.

Los compuestos de fórmula (2) se preparan mediante la reacción de formación de enlaces de carbono-nitrógeno/acoplamiento. Por ejemplo, la reacción de un derivado de piperidina apropiado con un fluorobenceno en condiciones de sustitución aromáticas nucleófilas en disolventes adecuados, tales como acetonitrilo usando una base tal como carbonato potásico a temperaturas que varían de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente proporciona un compuesto de fórmula 2, en la que X es N; q es 1; y $Ar^1$ es fenilo. Como alternativa, las piperidinas apropiadas pueden hacerse reaccionar con haluros de arilo en condiciones de acoplamiento mediadas con paladio en disolventes, tales como dioxano a temperaturas que varían de la temperatura ambiente a 120 ºC para producir compuestos de fórmula (2). Como alternativa, las piperidinas apropiadas pueden hacerse reaccionar con haluros de arilo en condiciones de acoplamiento mediadas con cobre en disolventes, tales como dimetilsulfóxido a temperaturas que varían de 85 ºC a 120 ºC para producir compuestos de fórmula (2). Además, se reconoce que las etapas requeridas para preparar un compuesto de fórmula (I) puede realizarse en cualquier orden incluyendo, por ejemplo, la reacción de un compuesto parcial de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (1), de tal forma que la última reacción de formación del enlace carbono-nitrógeno/acoplamiento realizadas proporcionan un compuesto de fórmula I. Más específicamente, un compuesto de fórmula (3) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (1) como se ha descrito anteriormente para proporcionar compuestos de fórmula (4) que, después de la desprotección, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) a través de las reacciones de formación de enlace carbono-nitrógeno con compuestos de fórmula (5) (Esquema 2). Los compuestos de fórmula (5) pueden adquirirse o prepararse a partir de intermedios adquiridos. Por ejemplo, el ácido 6-bromoindolo-3-carboxílico puede adquirirse y convertirse en el derivado de metilo o de éster t-butílico. El derivado del éster metílico del ácido 6-bromoindolo-3-

carboxílico puede emplearse directamente en la reacción de acoplamiento con la amina que se describe en el presente documento. El derivado de éster t-butílico del ácido 6-bromoindolo-3-carboxílico puede usarse en la reacción de acoplamiento de C-N descrita en el presente documento o preferiblemente, puede convertirse en el derivado de yodo usando por ejemplo, NaI y CuI en presencia de una base adecuada y un disolvente usando procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Como alternativa, el derivado de éster metílico del ácido 6-bromoindolo-3-carboxílico puede usarse como el bromo. Un experto en la técnica reconocerá que los grupos protectores diferentes y/o diferentes grupos salientes pueden adecuarse mejor a los sustratos de $Ar^1$ particulares.

Además, un experto en la técnica es consciente de que existen muchos procedimientos para las reacciones de formación de enlace carbono-nitrógeno incluyendo, por ejemplo, usar yoduro de cobre (I) y una base orgánica adecuada, usando un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$, en presencia de ligandos, tales como S-Phos, X-Phos o BINAP, usando una base inorgánica, tal como un carbonato de cesio, y un disolvente adecuado, tal como xileno para generar los compuestos de fórmula (I).

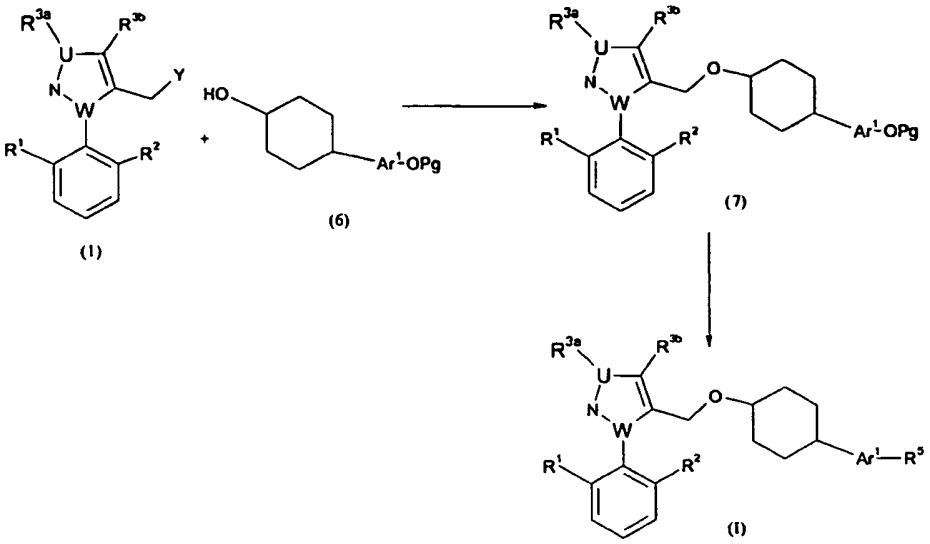
**Esquema 2**




Los compuestos de fórmula 3, en la que q es 2 se preparan generalmente a partir de la azepan-4-ona disponible en el mercado o el derivado protegido de los mismos. Por ejemplo, se protege la azepan-4-ona, como el carbamato de t-butilo por reacción con dicarbonato de di-t-butilo para formar el derivado Boc-protegido. Después, el intermedio protegido se reduce para dar el alcohol en condiciones bien conocidas en la técnica para proporcionar el compuesto de fórmula 3, en la que q es 2. Un experto en la técnica es capaz de acceder a compuestos de fórmula 3 siguiendo los procedimientos desvelados en el presente documento y/o disponibles en fuentes de referencia aplicables.

El Esquema 3 representa la reacción de un compuesto apropiado de fórmula (1) con un compuesto apropiado de fórmula (6) para dar compuestos de fórmula (I), en la que X = CH.

**Esquema 3**



Por lo tanto, un compuesto apropiado de fórmula (1) en la que $R^1$, $R^2$, $R^{3b}$ y q se definen en el presente documento e Y es un grupo saliente y un compuesto apropiado de fórmula (6) es uno en el que $R^5$, X es CH y $Ar^1$ son como se definen en la fórmula (I) o un grupo que da lugar a $R^5$ como se define en la fórmula (I), por ejemplo, mediante la formación de un éster o un ácido se hacen reaccionar para formar el compuesto de fórmula (I) con protecciones y/o desprotecciones apropiadas u otras etapas de procesamiento conocidas por un experto en la técnica o se desvelan en el presente documento. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos e incluyen haluros, particularmente cloro, bromo y yodo; y ésteres de sulfonato, tales como brosilo, tosilo, metanosulfonilo y trifluorometanosulfonilo.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, piridina, metiletil cetona y similares. Como se apreciará fácilmente, normalmente se usa un exceso de una base adecuada en la reacción, incluyendo hidruro sódico, carbonato potásico, t-butóxido potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, bicarbonato sódico, trietilamina, diisopropietilamina. Dichas reacciones se realizan generalmente a temperaturas de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente escogido y típicamente usan de aproximadamente 1 a 2 equivalentes del compuesto de fórmula (1).

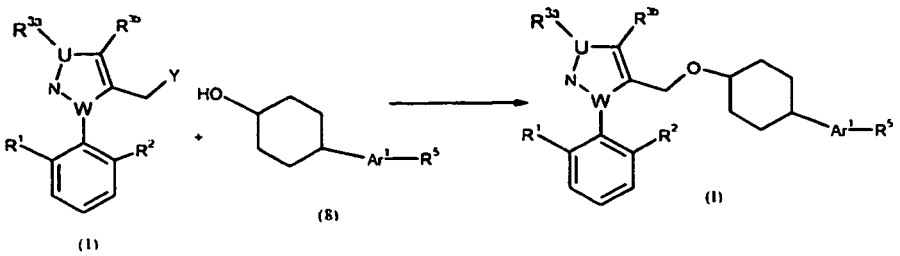
Además, los compuestos de fórmula (7) se convierten en compuestos de fórmula (I) en la que $R^5$ es un éster. Por lo tanto, la desprotección de los compuestos de fórmula (7) para producir los compuestos fenólicos intermedios seguido de la reacción con anhídrido trifluorometano sulfónico proporciona triflatos intermedios. Dichas triflacciones se realizan típicamente en diclorometano con piridina como base a temperaturas de -20 ºC a TA. Después, los triflatos pueden hacerse reaccionar sobre monóxido de carbono en presencia de acetato de paladio y 1,4-bis(difenilfosfino)butano para dar los productos carbonilados de fórmula (I) en la que $R^5$ es un éster.

Además, los penúltimos compuestos de fórmula (I) en la que $R^5$ es un éster pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) en la que $R^5$ es un ácido.

En una etapa opcional, se forma una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I). La formación de sales se conoce bien y se aprecia en la técnica.

Como se entenderá fácilmente, los compuestos de fórmula (6) pueden prepararse mediante procedimientos que son bien conocidos y están establecidos en la técnica, incluyendo métodos y procedimientos similares a los descritos en el presente documento. Los compuestos de fórmula (6) se preparan por reacciones de formación de enlaces carbono-carbono/acoplamiento. Por ejemplo, un alcohol ciclohexanona apropiadamente sustituido puede convertirse en el triflato de vinilo en condiciones bien conocidas, y se convierte posteriormente en un boronato de vinilo. Después, el boronato puede hacerse reaccionar con bromuros de arilo por ejemplo en condiciones de Suzuki para proporcionar los arilciclohexenos requeridos que pueden reducirse con hidrógeno y paladio catalítico sobre carbono para proporcionar los compuestos de fórmula (6). Además, se reconoce que las etapas requeridas para preparar un compuesto de fórmula (I) pueden realizarse en cualquier orden, incluyendo, por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (8) con un compuesto de fórmula (1). Más específicamente, un compuesto de fórmula (8) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente para proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que X = CH (Esquema 4). Los compuestos de fórmula (8) pueden prepararse de una manera similar a los compuestos de fórmula (6) anteriores.

**Esquema 4**




Como se entenderá fácilmente, las etapas para preparar los compuestos de la invención dependen del compuesto particular que se va a sintetizar, el compuesto de partida y la labilidad relativa de los restos sustituidos. Además, se contemplan diversas etapas de protección y desprotección como puede requerirse o se beneficioso para realizar las reacciones anteriores. La selección y el uso de grupos protectores adecuados es bien conocido y se aprecia en la técnica (véase, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Ciertos compuestos de la invención existen como formas cristalinas sólidas amorfas o cristalinas. Un compuesto de la invención también puede existir en múltiples formas cristalinas en el que uno o más de las formas se prefieren sobre otras por tener propiedades más deseables, tales como, por ejemplo, solubilidad mejorada, biodisponibilidad mejorada y/o estabilidad mejorada. Todas estas formas cristalinas están dentro del ámbito de la presente invención.

**Ensayo**

Los siguientes protocolos de ensayo y resultados demuestran la utilidad, eficacia *in vitro* e *in vivo* de los compuestos y/o procedimientos de la presente invención y se proporcionan con el fin de ilustrar y no se pretende que sean limitantes de ninguna manera.

Las siguientes abreviaturas usadas en el presente documento se definen como sigue. “LDL” es: Lipoproteína de Baja Densidad; “HDL” es Lipoproteína de Alta Densidad; “VLDL” es Lipoproteína de Muy Baja Densidad; “LDLR-/-“ es deficiente en receptor de Lipoproteína de Baja Densidad; “DMEM” es Medio de Eagle Modificado por Dulbecco; “GAPDH” es gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; “NaCMC” es carboximetilcelulosa sódica; “SLS” es lauril sulfato sódico; “FPLC” es cromatografía líquida de proteína rápida; “PBS” es solución salina tamponada con fosfato; “VLDL-C” es Lipoproteína de Muy Baja Densidad-Colesterol; “HDL-C” es Lipoproteína de Alta Densidad-Colesterol; “CMV” es citomegalovirus. “TA” o “ta” indica temperatura ambiente.

**Ensayo de Cotransfección de Indicador de Luciferasa del Elemento de Respuesta a FXR/FXR Humano**

Los compuestos de la presente invención se ensayan usando el Ensayo de Cotransfección de Indicador de Luciferasa del Elemento de Respuesta a FXR/FXR Humano. El ensayo se realiza esencialmente como se describe en J. Biological Chem. 2006, 281 (52), 39831-39838, excepto que se usan 10 μg de ADN total por millón de células. Un experto en la materia es capaz de realizar este ensayo sin experimentación indebida.

Se ha descubierto que los compuestos ejemplificados de la invención son potentes usando este ensayo que muestra $CE_{50}$ en el intervalo de aproximadamente 75 a aproximadamente 2590 nM. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 7 mostró una $CE_{50}$ de 220 nM.

**Ensayo de Reclutamiento de Cofactor FXR-SRC-1**

Los compuestos se evalúan por un ensayo de Reclutamiento del Cofactor FXR-SRC-1 usando la tecnología de exploración Alfa (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificada) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Perkin Elmer Corporation, Norwalk, CT, Estados Unidos) a diversas concentraciones. Mezclar dominio de unión a ligando FXR humano marcado con 6-HIS purificado (aminoácidos 242-472), dominio de interacción con el receptor nuclear de SRC-1 humano marcado con GST purificado (aminoácidos 220-394), perlas donadoras de Quelado de Níquel (Perkin Elmer Corporation) y perlas aceptoras de anticuerpo anti-GST (Perkin Elmer Corporation) juntas y separar en alícuotas de 12 μl por pocillo en placas de 384 pocillos. Añadir compuestos en 3 μl por pocillo para un volumen de ensayo total de 15 μl e incubar a temperatura ambiente en oscuridad durante 4 horas. Después de la incubación, los compuestos que se unen a FXR e inducen la interacción entre FXR y SRC-1 (disponibles de Invitrogen Corporation Carlsbad, CA, Estados Unidos) pondrían los dos tipos de perlas en proximidad generando luminiscencia que se cuantifica. Calcular valores de $CE_{50}$. Se ha descubierto que los compuestos ejemplificados de la invención son eficaces en el ensayo de interacción de SRC-1 FXR con $CE_{50}$ de aproximadamente 38-5200 nM. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 7 mostró una $CE_{50}$ de aproximadamente 325 nM.

***Modulación de lípido de suero LDLR-/-***

Aclimatar a los animales durante dos semanas antes del inicio del estudio. Mantener los ratones en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas a 21 ºC. Proporcionar agua desionizada a voluntad y mantener durante dos semanas en “dieta occidental” Dieta TD 88137 (grasa 42 %, colesterol 0,15 %, Harlan Tcklad, Madison, WI. Estados Unidos) a voluntad. Optimizar grupos de cinco ratones LDLR-/- macho de diez semanas de edad basándose en los niveles de triglicéridos y colesterol en suero. Dosificar los grupos una vez al día por sonda oral con diversas dosis del compuesto de ensayo disuelto en EtOH 5 %/12-hidroxiestearato de polietilenglicol 660 al 5 % (Solutol® HS 15 (disponible de Univar, Reino Unido y BASF AG, Alemania) en NaCMC (1 %), SLS (0.5 %), antiespumante (0,05 %), polivinilpirrolidona (0,085 %) durante siete días. Recoger sangre por punción cardiaca después de asfixia en una cámara de $CO_2$. Medir los triglicéridos, glucosa y colesterol total en suero usando instrumentación y reactivos de química clínica convencionales. Ensayar las muestras de suero agrupadas por análisis de FPLC con respecto a valores de fracción de colesterol de lipoproteínas (VLDL, LDL y HDL) por separación en una columna de exclusión por tamaño con determinación en línea de colesterol. Separar las fracciones de lipoproteína por FPLC y cuantificar el colesterol con un sistema de detección en línea. Aplicar 35 μl de muestras de plasma/50 μl de muestra agrupada a una columna de exclusión por tamaño Superose 6 HR 10/30 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, Estados Unidos) y eluir con PBS, pH 7,4 (diluido 1:10), que contiene EDTA 5 mM a 0,5 ml/min. El reactivo de colesterol (disponible de Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, Estados Unidos) a 0,16 ml/min se mezcla con el efluente de columna a través de una conexión en T; la mezcla se pasa después a través de un reactor de tubos tejidos de 15 m x 0,5 mm (Aura Industries, Nueva York, NY, Estados Unidos) sumergido en un baño de agua a 37 ºC. El producto coloreado producido en presencia de colesterol se controla en la corriente de flujo a 505 nm y la tensión análoga del control se convierte a una señal digital para recogida y análisis. El cambio en tensión correspondiente a cambio en concentración de colesterol se representa frente al tiempo y el área bajo la curva correspondiente a la elución de VLDL-C y HDL-C se calcula usando software Turbo chrome® versión 4.12F 12 (PerkinElmer Corporation). En este ensayo, los compuestos de la invención ensayados reducen el colesterol total en hasta aproximadamente 87 % y los triglicéridos en hasta aproximadamente 86 %, cuando se dosifican a 10 mg/kg.

Más específicamente, el compuesto del Ejemplo 9 reduce el colesterol total en aproximadamente 76 % y los triglicéridos en aproximadamente 75 % cuando se dosifican a 10 mg/kg.

La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención se determinará, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodean al caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado del paciente y la afección patológica que se trata.

Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por una diversidad de vías. Más preferentemente, tales composiciones son para administración oral. Se conocen bien en la técnica composiciones y procedimientos farmacéuticos para preparar las mismas. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, y col., eds., 20ª ed., Lippincott, Williams and Wilkins Publishers, 2003).

La presente invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos y preparaciones desvelados en el presente documento. Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales a no ser que se designe de otro modo. Toda la cromatografía se realiza usando gel de sílice, a no ser que se indique de otro modo.

Las siguientes abreviaturas usadas en el presente documento se definen de acuerdo con Aldrichimica Acta, Vol 17, Nº 1, 1984. Otras abreviaturas se definen como sigue. “MeOH” es metanol; “EtOH” es etanol; “EtOAc” es acetato de etilo; “hex” es hexano; “DCM” es diclorometano; “DMEA” es dimetiletilamina; “MTBE” es butiléter terciario de metilo, “$Pd_2(dba)_3$” es tris(dibenzilidenacetona)dipaladio(0); “X-Phos” es 2-diciclohexilfosfino-2’,4’,6’-triisopropilbifenilo; “BINAP” es 2,2’-bis(difenilfosfino)-1,1-’binaftilo; “S-Phos” es 2-diciclohexiofosfino-2’,6’-dimetioxibifenilo; “NBS” es N-bromosuccinimida; “THF” es tetrahidrofurano; “OAc” es acetato.

Todos los compuestos se nombran usando ChemDraw Ultra 7.0 y 10.0 disponible de CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA.

Preparación del Intermedio 1

[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol

El compuesto del título se preparó básicamente como se describe en J. Med. Chem. 2000, 43 (16), 29771-2974.

Preparación del Intermedio 2

2,6-Dicloro-benzaldehído oxima

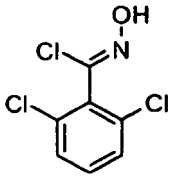
Se añadieron 2,6-dicloro-benzaldehído (7,0 g, 40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,16 g, 44 mmol) a 10 ml de agua y 30 ml de metanol. Se disolvió lentamente hidróxido sódico (4,0 g, 100 mmol) en 8 ml de agua. A la solución de benzaldehído se le añadió la solución de hidróxido sódico. La reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico sólido. La fase orgánica se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, produciendo el compuesto del título.

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de 2,6-dicloro-benzaldehído oxima a partir del material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 2A: 2-Trifluorometoxi-benzaldehído oxima

Preparación del Intermedio 3

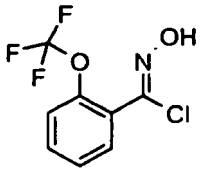
2,5-Diclorobenzaldehído-cloro-oxima




Se disolvió 2,6-dicloro-benzaldehído oxima (7,6 g, 40 mmol) en 56 ml de DMF y se añadió N-clorosuccinimida (5,9 g, 44,0 mmol) seguido de una cantidad catalítica de gas HCl. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre éter y agua. Las fases se separaron y la fase de éter se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La fase de éter se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida, produciendo el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 10% en hexanos al acetato de etilo al 15% en hexanos, produciendo el compuesto del título. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 8,76 (ancho, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H).

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de 2,5-diclorobenzaldehído-cloro-oxima a partir del material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 3A: 2-Trifluorometoxi-benzaldehído cloro-oxima, RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,09 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H).



Preparación del Intermedio 4

2-Azido-1,3-dicloro-benceno

A una solución a 0 ºC de 2,6-dicloroanilina (2,00 g) en acetato de etilo (40 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (12 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos. A esta solución se le añadió una solución de nitrito sódico (2,55 g) en agua (7,5 ml) durante 3 minutos. Después de que se completara la adición, la reacción se agitó durante 30 minutos más. Se añadió una solución de azida sódica (2,41 g) en agua (8 ml) durante 5 minutos. Después de 30 minutos, se añadió un tampón a pH 7 (50 ml) y la reacción se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (2,11 g). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,3-7,27 (d, 2H), 7,07-7,02 (t, 1H).

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de 2-azido-1,3-dicloro-benceno usando el material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 4A: 1-Azido-2-trifluorometoxi-benceno

Preparación del Intermedio 5

Éster etílico del ácido 4-metil-pent-2-inoico

A una solución de 3-metilbut-1-ino (6,32 g), enfriada en un baño de hielo seco/acetona, en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió una solución de N-butil litio 1,6 M (63,8 ml). Después de 1 h, se añadió cloroformiato de etilo (9,33 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h más. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando el compuesto del título (11,5 g). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,75 (s, 3H), 2,8-2,65 (m, 1H), 1,25-1,23 (d, 6H).

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se describe de acuerdo con la preparación de éster etílico del ácido 4-metil-pent-2-inoico usando el material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 5A: Éster metílico del ácido ciclopropil-propinoico.

Preparación del Intermedio 6

Éster metílico del ácido 4-metil-2-oxo-pentanoico

A una solución de ácido 4-metil-2-oxo-pentanoico (3,4 g, 26 mmol) en metanol (12 ml) y 2,2-dimetoxipropano (48 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (0,38 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite, (3,8 g, cuant.). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,86 (s, 3H), 2,72 (d, 2H), 2,16 (m, 1 H), 0,96 (d, 6H).

Preparación del Intermedio 7

Éster etílico del ácido 2-ciclopropilmetil-[1,3]ditian-2-carboxílico

A un matraz secado a la llama se le añadieron tolueno seco (80 ml) e hidruro sódico (60%, 33,5 mmol, 1,34 g). La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de 1,3-ditian-carboxilato de etilo (52 mmol, 10 g) y bromometil ciclopropano (62,4 mmol, 8,42 g) en DMF (24 ml) durante 10 minutos. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 18 h. Se añadió agua (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró, dando un aceite de color amarillo (12 g, 92%). CL-ES/EM: 247,0 (M+1).

Preparación del Intermedio 8

Éster etílico del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propiónico

A una suspensión a 0 ºC de NBS (439 mmol, 79 g) en una mezcla de acetonitrilo (400 ml) y agua (100 ml) se le añadió una solución de éster etílico del ácido 2-ciclopropilmetil-[1,3]ditian-2-carboxílico (73,2 mmol, 18,05 g) en acetonitrilo (50 ml) durante 15 minutos. La reacción se calentó y se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se añadieron 500 ml de 1:1 de hexano/DCM. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con $Na_2SO_3$ saturado (2 x 225 ml) y salmuera (2 X 225 ml), se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo. El residuo se diluyó en $CCl_4$ y se filtró. El filtrado se concentró, dando el compuesto del título (7 g, 61%). CL-ES/EM: 157,0 (M+1).

Preparación del Intermedio 9

Éster etílico del ácido 3-ciclopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoico

Una mezcla de éster etílico del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propiónico (6,4 mmol, 1,0 g) y dimetilformamida dimetilacetal (12,8 mmol, 2,0 ml) se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a presión reducida, produciendo el compuesto del título (1,38 g, 100%). CL-EM: 212,0 (M+1).

Preparación del Intermedio 10

Éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

Se combinaron éster metílico del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propiónico (0,55 g, 3,9 mmol) con trietilamina (0,393 g, 3,9 mmol) y se agitó durante cinco minutos. Se añadió 2,5-diclorobenzaldehído-cloro-oxima (0,88 g, 3,9 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de acetato de etilo al 1% en hexanos a acetato de etilo al 10% en hexanos, produciendo el compuesto del título (0,80 g, 66%). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37(d, 2H), 7,31 (t, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H)

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico a partir del material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 10A: Éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-carboxílico, EN/EM m/z: 328,0 (M+1)

Preparación del Intermedio 11

Éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Una solución de 2-azido-1,3-dicloro-benceno (1,0 g) y éster etílico del ácido 4-metil-pent-2-inoico (1,8 g) en tolueno (5 ml) se calentó a 120 ºC durante una noche. Se observaron dos regioisómeros en un intervalo de 1:1 a 3:1 en favor del producto deseado. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos. RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, 2H), 7,42 (t, 1 H), 4,22 (c, 2H), 3,64 (m, 1H), 1,46 (d, 6H), 1,15 (t, 3H).

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico a partir del material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 11A: Éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

Preparación del Intermedio 12

Éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Una mezcla de 2-azido-1,3-dicloro-benceno (25,0 g, 132,9 mmol) y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-but-2-inoico (26,5 g, 159, 6 mmol) en tolueno (30 ml) se calentaron a 80 ºC durante 18 h. Se observó una gran exotermia en 25 minutos. La reacción se retiró del calor hasta que se apaciguó la exotermia. Se observaron dos regioisómeros en un intervalo de 1:1 a 3:1 en favor del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando 51 g del material en bruto y se purificó a través de cromatografía en columna usando un gradiente de DCM al 35-60% en Hexanos, produciendo el compuesto del título (28 g, 59%). EN/EM m/z 353,0 (M+1).

Preparación del Intermedio 13

Éster metílico del ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 4-metil-2-oxo-pentanoico (3,8 g, 26 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (7 ml, 52 mmol) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (30 mg). La mezcla se agitó a 80 ºC

durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, dando éster etílico del ácido 3-isopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoico en forma de un aceite de color naranja. A una solución de éster etílico del ácido 3-isopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoico y clorhidrato de 2,6-diclorofenilhidrazina (2,8 g, 13 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadieron HCl concentrado (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h seguido de calentamiento a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N. La fase orgánica se secó ($Na_2SO_4$) y se concentró, dando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-15% en hexanos), dando el compuesto del título en forma de un aceite (2,2 g, 52%). RMN $^1$H ($CDCl_3$): δ 7,76 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 1,32 (d, 6H).

Preparación del Intermedio 14

Éster etílico del ácido 4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico

A una solución de éster etílico del ácido 3-ciclopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoico (6,5 mmol, 1,4 g) en etanol (25 ml) se le añadió clorhidrato de 2,6-diclorofenil hidrazina (7,2 mmol, 1,5 g) seguido de HCl concentrado (100 µl). La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente seguido de calentamiento a 85 ºC durante 18 h. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó usando un gradiente de EtOAc al 0-20%/Hexanos, produciendo el compuesto del título (0,8 g, 34%). CL-ES/EM m/e 325,0 (M+1).

Preparación del Intermedio 15

(5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol

Se disolvió éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (0,80 g, 2,6 mmol) en 8 ml de THF y se enfrió en un baño de hielo. A la solución se le añadió una solución 1 M de DIBAL en tolueno (5,66 ml) y la reacción se agitó durante una hora. Se añadió más cantidad de una solución 1 M de DIBAL en tolueno (5,66 ml) y la reacción se agitó durante una hora más. Tras la finalización, la reacción se interrumpió con metanol y se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 M). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo el compuesto del título (0,68 g, 93%). EM m/z: 284,0 ($M^+$+1).

Los siguientes compuestos se prepararon básicamente como se ha descrito en la preparación de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol a partir del material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 15A: (5-Ciclopropil-3-(2-trifluormetoxi-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol, RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56-7,49 (2H), 7,38 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,14 (m, 2H);
Preparación del Intermedio 15B: (5-isopropil-3-(2-trifluormetoxi-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol, RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56-7,49 (2H), 7,38 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,23 (m, 2H), 1,14 (m, 2H);
Preparación del Intermedio 15C: 13-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol, EN/EM m/z 284 (M+0), 286 (M+2); p.f.: 154-155 ºC;
Preparación del Intermedio 15D: [5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol, EN/EM m/z: 284,0 (M+0), 286,0 (M+2);
Preparación del Intermedio 15E: [3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-1,2,3]triazol-4-il]metanol, EN/EM m/z 312,0 (M+1);
Preparación del Intermedio 15F: [2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol, RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,34 (dd, 1 H), 4,45 (s, 2H), 3,00 (m, 1 H), 1,32 (d, 6H).

Preparación del Intermedio 16

[4-Ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol

A una mezcla a 0 ºC de polvo de LAH en THF (20 ml) se le añadió una solución de éster etílico del ácido 4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (2,4 mmol, 0,8 g) en THF (10 ml). La reacción se agitó durante 2 h a 0 ºC. La reacción se interrumpió con una secuencia de agua (0,26 ml), NaOH 5 N (0,26 ml) y agua (0,78 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 ºC. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó usando un gradiente de EtOAc al 30-50%/Hexanos, produciendo el compuesto del título (0,36 g, 53%). CL-ES/EM m/e 283,0 (M+1).

Preparación del Intermedio 17

4-Bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol

A una solución de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol (1,14 g, 4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió $PBr_3$ (0,76 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0,2 N. La fase orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un aceite.

Preparación del Intermedio 18

4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol

A una solución a 0 ºC de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (0,124 g, 0,44 mmol) en diclorometano (4 ml) se le añadió tribromuro de fósforo (0,261 g, 0,963 mmol). El baño de hielo se retiró después de 20 minutos y la reacción se dejó en agitación durante veinte minutos más a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con tampón a pH 7 y se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo el compuesto del título (0,124 g, 82%). RMN $^1$H (400 MHz $CDCl_3$) δ 7,45-7,33 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,16 (m, 2H)

Preparación del Intermedio 19

4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol

A una solución de (5-ciclopropil-3-(2-trifluormetoxi-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (2,19 g, 7,32 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) a 0 ºC se le añadió $PBr_3$ (0,83 ml, 8,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla se vertió en 100 ml de hielo-agua y se extrajo con DCM (2 x). Las fases combinadas de DCM se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida, proporcionando el residuo en bruto. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 60% en heptano, proporcionando el compuesto del título (2,1 g, 79%) en forma de un aceite.

Preparación del Intermedio 19a

5-Bromometil-1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol

A una solución de (1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metanol (4,0 g, 0,014 mol) en $CH_2Cl_2$ (50 ml) se le añadió tribromuro de fósforo (5,69 g, 0,021 mol) a 0 ºC. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se concentró a presión reducida, dando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 de hexano/acetato de etilo, dando 0,50 g (10%) del compuesto del título. EN/EM *m/e* ($^{81}$Br) 348,93 $[M+H]^+$.

Preparación del Intermedio 20

4-Bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol

A una solución de [5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (3,0 g, 10,0 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió trifenil fosfina (4,0 g, 15,6 mmol) seguido de N-bromosuccinimida (2,8 g, 15,6 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc al 20-40% en hexanos.

Los siguientes compuestos se prepararon básicamente como se ha descrito en la preparación de 4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol usando el material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 20A: 5-Bromometil-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol;
Preparación del Intermedio 20B: 5-Bromometil-4-ciclopropil-1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;
Preparación del Intermedio 20C: 5-Bromometil-1-(2,6-diclorofenil)-4-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol, EN/EM m/z 373,0 (M+1);
Preparación del Intermedio 20D: 5-Bromometil-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol;
Preparación del Intermedio 20E: 5-Bromometil-4-ciclopropil-1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-pirazol.

Preparación del Intermedio 20F

5-Bromometil-1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol

A una solución de (1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (3,0 g, 0,01048 mol) y $CBr_4$ en $CH_2Cl_2$ (15 ml) se le añadieron una solución de trifenilfosfina (3,50 g, 0,01334 mol) en $CH_2Cl_2$ (10 ml) a 0 ºC. Se agitó la solución durante 4 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 de hexano/acetato de etilo, dando 3,0 g (82%) del compuesto del título. EN/EM *m/e* ($^{79}$Br/$^{81}$Br) 348/350 $[M+H]^+$.

Preparación del Intermedio 21

Éster metílico del ácido 2-bromo-4-fluoro-benzoico

A una solución de cloruro de tionilo (2,6 ml, 35,7 mmol) en metanol (500 ml) a 0 ºC se le añadió ácido 4-fluoro-2-bromo benzoico (5,18 g, 23,6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 19 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (120 g) usando un gradiente de acetato de etilo del 0 al 80% en heptano, proporcionando el compuesto del título (2,06 g, 37%) en forma de un aceite. EM m/z 233,0 (M+1)

Los siguientes compuestos se prepararon básicamente como se ha descrito en la preparación de éster metílico del ácido 2-bromo-4-fluoro-benzoico usando el material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 21A: Éster metílico del ácido 4-fluoro-naftaleno-1-carboxílico, RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,00 (d, 1 H), 8,17 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,12 (m, 1 H), 3,9R (s, 3 H);
Preparación del Intermedio 21B: Éster metílico del ácido 4-fluoro-2-metil-benzoico, RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 3,84 (s, 3 H), 2,59 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 22

Éster metílico del ácido 2-bromo-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-bromo-4-fluoro-benzoico (2,06 g, 8,84 mmol), 4-hidroxi piperidina (1,86 g, 18,4 mmol) y carbonato potásico (1,33 g, 9,62 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se calentó a 90 ºC durante 17 h. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases de disolvente se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice (120 g) usando un gradiente de acetato de etilo del 0% al 90% en heptano, proporcionando el compuesto del título (2,10 g, 76%) CL-ES/EM m/z 314,0 (M+1)

Los siguientes compuestos se prepararon básicamente como se ha descrito en la preparación de éster metílico del ácido 2-bromo-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico usando el material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 22A: Éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico, CL-ES/EM m/z 250,2 (M+1);
Preparación del Intermedio 22B: Éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico, CL-ES/EM m/z 236,2 (M+1);
Preparación del Intermedio 22C: Ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-naftaleno-1-carboxílico, CL-ES/EM m/z 286,0 (M+1);
Preparación del Intermedio 22D: Éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-benzoico, CL-ES/EM m/z 250,2 (M+1).

Preparación del Intermedio 23

Éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-bifenil-2-carboxílico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-bromo-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico (1,2 g, 3,82 mmol), ácido fenilborónico (800 mg; 6,56 mmol), fosfato potásico, tribásico, mono-hidrato (1,3 g, 10,7 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (500 mg, 0,433 mmol) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) y agua (1 ml) se calentó a 90 ºC en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. La mezcla se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases de disolvente se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice (120 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 100% en heptano, proporcionando el producto deseado (1,09 g, 92%) en forma de un residuo gomoso. CL-ES/EM m/z 312,0 (M+1)

Preparación del Intermedio 24

Éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-metil-benzoico

Una mezcla de 4-hidroxipiperidina (2,65 g, 25,4 mmol), 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5,00 g, 21,8 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,37 g, 2,17 mmol), acetato de paladio (0,247 g, 1,10 mmol), carbonato de cesio (21,5 g, 65,3 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se calentó en un recipiente a presión de 350 ml durante 18 h a 80 ºC en una atmósfera de nitrógeno y después a 120 ºC durante 4 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice (120 g) usando un gradiente de acetato de etilo del 0 al 90% en heptano, proporcionando el compuesto del título (2,4 g, 44%). CL-ES/EM m/z 250,2 (M+1)

Preparación del Intermedio 25

Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1H-metil-1H-indolo-3-carboxílico

Un tubo que puede cerrarse herméticamente se cargó con éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (850 mg, 1,00 equiv., 3,17 mmol), 4-hidroxipiperidina (491 mg, 1,5 equiv., 4,76 mmol), yoduro de cobre (I) (60,379 mg, 0,1 equiv., 0,32 mmol), prolina (73 mg, 0,2 equiv., 0,64 mmol) y carbonato potásico (885 mg, 2 equiv., 6,34 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se añadió dimetilsulfóxido anhidro (2 ml). El tubo se cerró y la mezcla se agitó a 110 ºC durante 22 h. La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se añadió $NH_4Cl$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (40 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 20% al 100%/hexano,

proporcionando el compuesto del título (540 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/z 289,0 (M+1).

La siguiente lista de compuestos se prepara básicamente como se ha descrito en la preparación de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico usando el material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 25A: Éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, EN/EM m/z 306,0 (M+1);

Preparación del Intermedio 25B: Éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-azepan-1-il)-benzoico, EN/EM m/z 264,0 (M+1). Preparación del Intermedio 26

Éster etílico del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

A una solución de 6-cloronicotinato de metilo (890 mg, 1,00 equiv; 5,03 mmol) en DMF seca (30 ml) se le añadieron 4-hidroxipiperidina (1,5 equiv; 7,55 mmol; 778,95 mg) y trietilamina (1,05 ml; 1,5 equiv; 7,55 mmol). El sistema se lavó abundantemente con $N_2$ y se calentó a 80 ºC durante 4,5 h. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se diluyó con agua/EtOAc. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía eluyendo con 2:1 a 1:2 de hexano/EtOAc, produciendo un sólido de color naranja. El sólido se trituró con 4:1 de hexano/EtOAc y se filtró, proporcionando el compuesto del título (1,023 g, 86%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/z 237,0 (M+1)

Preparación del Intermedio 27

Éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepano-1-carboxílico

A una solución de azepan-4-ona (9,57 g, 64 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se le añadió dicarbonato de di-t-butilo (15,8 g, 70,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió una suspensión de carbonato sódico (4,1 g, 38,4 mmol) en 40 ml de agua. La mezcla se calentó a 80 ºC durante 2 h. La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron ($Na_2SO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (del 25 al 50%), proporcionando el compuesto del título (13,6 g, 99,7%).

Preparación del Intermedio 28

Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-azepano-1-carboxílico

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepano-1-carboxílico (13,6 g, 63,8 mmol) en metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (30 ml) a 0 ºC se le añadió borohidruro de litio (1,40 g, 63,8 mmol). La mezcla se agitó a 0 ºC durante 60 minutos. Se añadió ácido clorhídrico (1,0 M, 40 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron ($Na_2SO_4$) y se concentraron, dando un residuo. El residuo se purificó sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (del 40 al 80%), produciendo el compuesto del título (13,6 g, 99,1%).

Preparación del Intermedio 29

Éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepano-1-carboxílico

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-azepano-1-carboxílico (1,88 g, 8,73 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 ºC se le añadieron 18-corona-6 (2,3 g, 8,70 mmol) y alcohol terc-butílico, derivado de potasio (8,8 ml, 1,0 M, 8,80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos después de lo cual se añadió 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(,2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (1,8 g, 5,19 mmol) en THF durante 2 minutos. La mezcla se agitó durante 2 h y se añadió agua (10 ml). La mezcla se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (120 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (del 0 al 60%), proporcionando el compuesto del título (420 mg, 17%).

Los siguientes compuestos se fabricaron básicamente como se ha descrito en la preparación 29.

Preparación del Intermedio 29A: 4-((5-Ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepano-1-carboxilato de terc-butilo, Para este compuesto, la mezcla de reacción se agitó durante 12 h después de la adición de todos los reactivos. EN/EM m/z 497,24 (M+1).

Preparación del Intermedio 29B: 4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)azepano-1-carboxilato de terc-butilo. Para este compuesto se calentó la mezcla a 40 ºC en un microondas durante una hora después de la adición de todos los reactivos. EN/EM m/z 483,12 (M+1).

Preparación del Intermedio 29C: 4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi) azepano-1-carboxilato de terc-butilo. Para este compuesto se calentó la mezcla a 40 ºC en un microondas durante una hora después de la adición de todos los reactivos. EN/EM m/z 482,17 (M+1).

Preparación del Intermedio 30

4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-etil-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan: cloruro

Se añadió cloruro ácido ac. 4 M frío a éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il-metoxi]-azepano-1-carboxílico (370 mg, 0,769 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida, proporcionando el compuesto del título (350 mg, 109%). EN/EM m/z 381,0 (M+1, base libre).

Preparación del Intermedio 30A

4-((Azepan-4-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepano-1-carboxílico (2,0 g, 0,00416 mol) en $CH_2Cl_2$ (20 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,42 g, 0,01248 mol) a 0 ºC en una atmósfera de $N_2$. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, dando el producto en bruto. Se purificó por cromatografía en columna sobre alumina (neutra) eluyendo con 8:2 de diclorometano/metanol, dando el compuesto del título 1,4 g (88%). EN/EM m/z 381,1(M+1).

Los siguientes compuestos se fabricaron básicamente como se ha descrito en la preparación de la Preparación del Intermedio 30a.

Preparación del Intermedio 30B: 4-((Azepan-4-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol,

EN/EM m/z 397,20 (M+1).

Preparación del Intermedio 30C: 4-((1-(2,6-Diclorofenil)-4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)azepano, EN/EM m/z 383,14 (M+1).

Preparación del Intermedio 30D: 4-((1-(2,6-Diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)azepano, EN/EM m/z 382,13 (M+1).

Preparación del Intermedio 31

Trans-4-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexanol

A una suspensión de p-(trans-4-hidroxiciclohexil)fenol (67,62 mmol, 13,00 g) en acetona (400 ml) se le añadieron 1-bromometil-4-metoxibenceno (74,38 mmol, 10,57 ml) y carbonato potásico (81,14 mmol, 11,33 g). La mezcla se agitó durante 64 h a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se recristalizó en $CH_2Cl_2$ (100 ml), dando los compuestos del título (15,1 g, 71%) en forma de un sólido de color blanco. RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,34-1,49 (m, 4H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,02-2,07 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,88 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,89 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,09 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,8 Hz).

Preparación del Intermedio 32

4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

A una solución de 4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexanona (2,63 g, 11,5 mmol) y N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (6,26 g, 17,3 mmol) en THF (50 ml) a -78 ºC se le añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (16,1 ml, 1,0 M) durante 10 minutos. La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se interrumpió con salmuera (25 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 10%/Hexanos, proporcionando el compuesto del título (3,82 g, 92%). EM m/z 361,0 (M+1).

Preparación del Intermedio 33

2-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohex-1-enil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Un matraz que contenía una solución de 4-(terc-butildimetil-silaniloxi)-ciclohex-1-enil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (3,82 g, 10,6 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,02 g; 11,7 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se evacuó y rellenó tres veces con $N_2$. Se añadieron cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio (II) (177 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (606 mg) y acetato potásico (2,101 g). La mezcla se agitó durante 18 h a 85 ºC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al

5-10%/Hexanos, dando el compuesto del título (2,21 g, 61,6%). RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,40 (t, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H), 1,22 (s, 12H), 0,86 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

Preparación del Intermedio 34

Éster metílico del ácido 6-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohex-1-enil]-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

Un matraz que contenía una solución de 2-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohex-1-enil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1,40 g, 4,14 mmol) y éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (1,22 g, 4,55 mmol) en tolueno (50 ml) se evacuó y se rellenó tres veces con $N_2$. Se añadieron fosfato potásico (1,79 g, 8,27 mmol), $Pd(OAc)_2$ (46 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-Phos, 50 mg). La mezcla se agitó a 100 ºC durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25%/Hexanos, proporcionando el compuesto del título (0,71 g, 43%). EM m/z 400,3 (M+1).

Preparación del Intermedio 16

Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

Una solución de éster metílico del ácido 6-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohex-1-enil]-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (0,710 g, 1,78 mmol) en THF (10 ml) se trató con $Bu_4NF$ (2,22 ml, 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-80%/Hexanos, proporcionando el éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (0,320 g, 63%). EM m/z 286,3 (M+1).

Preparación del Intermedio 36

Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

Se añadió una solución de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (0,251 g, 0,880 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a una suspensión de paladio (0,200 g, al 5% en carbono) en THF (2 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida, produciendo el compuesto del título (0,202 g, 80%). EM m/z 288,3 (M+1)

Preparación del Intermedio 37

Trans-5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexiloximetil}-isoxazol

Se trató 4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexanol (2,24 mmol, 700,00 mg) y 18-corona-6 (2,69 mmol, 710,70 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) con alcohol terc-butílico, derivado potásico (2,69 mmol, 2,69 ml; 1 M en THF). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (3,36 mmol, 1,17 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se calentó a 40 ºC durante 1,5 h. Se añadió gel de sílice y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 10-60% en hexanos. Se realizó una segunda cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0,5% en DCM, produciendo el compuesto del título (960 mg, 74%). EM m/z 577,9 (M+1).

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de trans-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxil)-fenil]-ciclohexiloximetil}-isoxazol usando el material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 37A: 5-Ciclopropil-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexiloximetil}-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol, EN/EM m/z 594,0 (M+1)

Preparación del Intermedio 38

Trans-4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenol

Se trató trans-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexiloximetil}isoxazol (1,33 mmol, 770,00 mg) en diclorometano (17 ml) a temperatura ambiente con metoxibenceno (13,3 mmol, 1,45 ml) y ácido trifluoroacético (8,5 ml). La solución se agitó durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se co-evaporó con $CCl_4$ (2 x) y se trituró con hexanos. El producto en bruto se soportó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g de sílice) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 20-50% en hexano, dando el compuesto del título (544 mg, 89%) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z 458,0 (M+1).

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenol usando el material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 38A: 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-tritluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenol, EN/EM m/z 474,3 (M+1).

Preparación del Intermedio 39

4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenil éster del ácido trans-trifluoro-metanosulfónico

Se disolvió trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}fenol (1,16 mmol, 534,00 mg) en diclorometano (15 ml) y piridina (5,82 mmol, 471,02 µl). La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió anhídrido de trifluorometanosulfónico (1,46 mmol, 245,43 µl). La mezcla se agitó durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó secuencialmente con NaOH 1 N (25 ml) y salmuera (15 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (2 x 30 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g de sílice) eluyendo con un gradiente de EtOAc al 15-40%/hexano, dando el compuesto del título (616 mg, 90%) en forma de un aceite incoloro. EM m/z 589,8 (M+1).

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenil éster del ácido trans-trifluoro-metanosulfónico usando el material de partida apropiado.

Preparación del Intermedio 39A: 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-feni)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico, RMN $^1$H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,58-7,55 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 8 Hz), 7,49-7,46 (dd, 1H, J = 1,8 Hz, 8 Hz), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,21-7,19 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,15-7,13 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,38 (s, 2H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 1 H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,41-1,20 (m, 6H), 1,10-1,07 (m, 2H).

Preparación del Intermedio 40

Éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indolo-3-carboxílico

A una solución del ácido 6-bromoindolo-3-carboxílico (960 mg, 4,00 mmol) en metanol (9,5 ml) se le añadió (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M en hexanos, aproximadamente 9 ml) durante dos minutos a temperatura ambiente. La mezcla de color amarillo se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió de nuevo en metanol y se concentró a presión reducida. Este procedimiento se repitió varias veces, dando el compuesto del título en forma de un sólido (100%). EN/EM m/e 256,0 (M + 2).

Preparación del Intermedio 40A-1

6-Bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxílico (1,0 g, 3,89 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió lentamente cloruro de tionilo (0,92 g, 7,74 mmol) a temperatura ambiente y la solución se agitó a 80 ºC durante 14 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, dando 1,0 g (95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. RMN $^1$H (400 MHz, MeOD) δ 4,04 (s, 3H), 7,73 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos se fabricaron básicamente como se ha descrito en la preparación de Preparación del Intermedio 40A-1, 6-bromobenzo[d]isotiazo-3-carboxilato de metilo.

| Prep Nº | Nombre | RMN $^1$H (400 MHz) |
|---|---|---|
| 40B | 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo | ($CDCl_3$) δ 2,57 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,37 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1 H)), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H) |
| 40C | 5-bromo-1-metil-1H-indolo-2-carboxilato de metilo | (MeOD) δ 3,31 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,80 (s, 1 H) |
| 40D | 6-bromo-1-metil-1H-indolo-2-carboxilato de metilo | (MeOD) δ 3,31 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H) |

Preparación del Intermedio 41

Éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

A una mezcla de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indolo-3-carboxílico (100 mg, 0,394 mmol), carbonato potásico (163 mg, 1,18 mmol) en DMF se le añadió yodometano (30 µl, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de yodometano (10 µl) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró a alto vacío, se diluyó con acetato de etilo y se concentró, dando el compuesto del título (105 mg, 99%). EN/EM m/e 270,0 (M + 2).

Preparación del Intermedio 41A-1

5-Bromo-1-metil-1H-indolo-2-carboxilato de etilo

En dimetilformamida (5 ml), se combinaron 5-bromo-1H-indolo-2-carboxilato de etilo (1,00 g, 13,7 mmol), carbonato potásico (1,4 g, 10 mmol) y yoduro de metilo (280 µl, 4,50 mmol). La mezcla se calentó a 50 ºC durante 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y agua. Se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con salmuera (3 x), se secó ($MgSO_4$) y se concentró, proporcionando el material en bruto. El material en bruto se purificó sobre 120 g de gel de sílice con EtOAc del 0 al 50% en heptano, dando 850 mg (81%) del compuesto del título. EN/EM *m/e* ($^{81}Br$) 284,0 $(M+H)^+$.

Preparación del Intermedio 41B

Metil 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico

A una mezcla de 6-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,96 mmol) y carbonato potásico (1,28 g, 9,29 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se le añadió yoduro de metilo (1,31 g, 9,29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El disolvente se eliminó al vacío, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 8:2 de hexano/acetato de etilo, dando 0,35 g (70%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN $^1H$ (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,03 (s, 3H), 4,14 (s, 3H), 7,42 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s. 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de Preparación del Intermedio 41B, 6-Bromo-1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo. Preparación del Intermedio 41C: 5-bromo-1-metil-1H-indolo-2-carboxilato de metilo, (400 MHz, ($CDCl_3$) δ 3,91 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 7,21 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1, 6 Hz, 1H).

Preparación del Intermedio 42

Ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó básicamente como se describe en J. Med. Chem. 2003, 46, 2446-2455, Preparación 43

Éster etílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Enfoque 1

Una solución de ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (65 g, 252,8 mmol) y ácido sulfúrico (0,10 equiv; 25,3 mmol, 1,35 ml; 2,48 g) en etanol (1,0 l) se calentó a 65 ºC durante 3 días. La solución se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado de color pardo claro resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con metanol, proporcionando el compuesto del título (32 g, 44%).

Enfoque 2

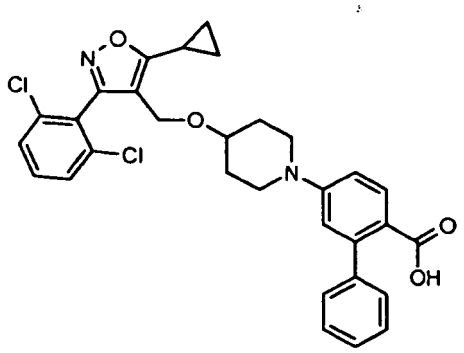
Se añadió cloruro de oxalilo (717,2 g, 5,65 mol, 3,5 equiv.) a una suspensión a 0-5 ºC de diclorometano (3,44 l) y cloruro de aluminio (753,4 g, 5,65 mol, 3,5 equiv.). La suspensión resultante se agitó durante 30-60 minutos a 0-5 ºC y se enfrió de -20 a -25 ºC. Se añadió una solución de 6-bromobenzo[b]tiofeno (344 g, 1,614 mol, 1 equiv.) en diclorometano (1,72 l) durante 1 h mientras se mantenía la temperatura de -20 a -25 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos de -20 a -25 ºC y se calentó de 18 a 20 ºC usando un baño de agua caliente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con diclorometano (3 x 300 ml). El filtrado combinado se concentró, produciendo un aceite de color negro espeso en el matraz (600 g). Este residuo se disolvió en diclorometano (1 l) y se añadió en porciones al etanol (3,5 l) de -10 a 0 ºC a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo de 10 a 20 ºC. Una vez que se completó la adición, la mezcla de reacción se concentró parcialmente para retirar sólo el diclorometano y después se liberó el vacío. La mezcla de reacción se calentó a 60-70 ºC y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, la solución se decantó en la brea resultante. La brea se desechó. La solución de etanol se evaporó, dando un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc (2 l).

En este punto, la mezcla de reacción actual se combinó con una mezcla de reacción de otro lote de la reacción para un tratamiento adicional (iniciado con 330 g de 6-bromobenzo[b]tiofeno, 1,549 mol). La mezcla de reacción combinada se vertió en una mezcla agitada de EtOAc (1 l) y una solución de salmuera (10 l). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución de salmuera (2 l). La fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (4 l). La fase orgánica se lavó con una solución de salmuera (1 l). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y carbón, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se concentró adicionalmente en una estufa de vacío durante 15 h a temperatura ambiente, produciendo sólidos cerosos después del secado (750 g). Los sólidos se suspendieron en heptano (5 l) con agitación y la suspensión se calentó a 70 ºC. Se añadió sulfato de magnesio (300 g) y la suspensión resultante se agitó durante 10 minutos a 70 ºC. La suspensión se filtró. Los sólidos se suspendieron en heptano (5 l) y se calentaron a 70 ºC. La suspensión se agitó durante 10-20 minutos a esta temperatura y se filtró. La torta de filtro se lavó con heptano (1 l). Los filtrados de heptano se recogieron y se concentraron a presión reducida, dando sólidos de color pardo claro (550 g). Los sólidos se disuelven en heptano (4 l) a 60 ºC. La solución resultante se enfrió de 35 a 50 ºC. La solución se cargó de forma equitativa sobre dos lechos de gel de sílice (1,5 kg cada uno) eluyendo con EtOAc al 0,5% en heptano. Las fracciones de producto puro se combinaron y se concentraron a presión reducida. Las fracciones de productos impuros se combinaron, se concentraron y se purificaron como se ha descrito anteriormente. El producto purificado total se aisló (500 g) y se cristalizó en heptano (1,2 l). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con heptano frío (200 ml, -20 ºC) y se secaron en un horno de vacío a temperatura ambiente durante 15 h, produciendo el compuesto del título (460 g, 51%). Análisis por CG al 98,8%; RMN $^1$H (DMSO-d6, 500 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 1,5), 8,33 (d, 1H, J = 8,5), 7,63 (dd, 1H, J = 2, 8,5), 4,33 (c, 2H, J = 7), 1,33 (t, 3H, J = 6,5).

**Ejemplos**

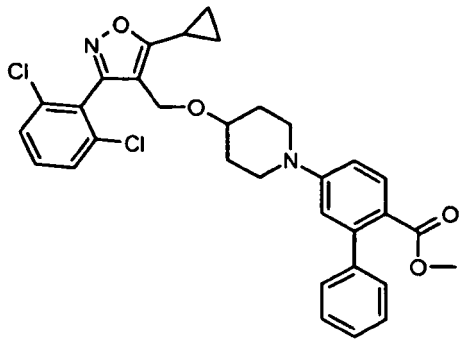
**Ejemplo 1**

Ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico



Etapa 1

Éster metílico del ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico



Una mezcla de éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (318 mg, 1,02 mmol), 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (375 mg, 1,08 mmol) e hidruro sódico (52 mg, 1,30 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se repartió entre cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases de acetato de etilo se lavaron con salmuera (3 x), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó sobre sílice (40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano

(0-60%), proporcionando el compuesto del título (245 mg, 42%) en forma de una película vítrea. CL-ES/EM m/z 579,2 (M+1).

Etapa 2

Ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico (240 mg, 416 μmoles) en THF (4 ml), MeOH (4 ml) y NaOH 5,0 M (2,0 ml) se calentó a 70 ºC durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió HCl 5 M (2,0 ml). La mezcla se concentró a sequedad. Se añadió una pequeña cantidad de MeOH y el producto se precipitó mediante la adición de agua. El compuesto del título (200 mg, 85%) se recogió por filtración al vacío. CL-ES/EM m/z 564,0 (M+1).

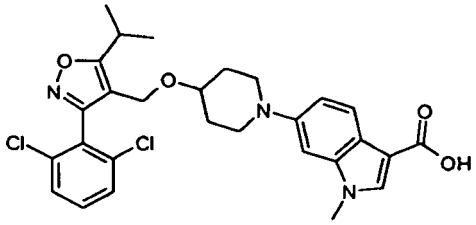
Los compuestos enumerados en la tabla 1 se prepararon básicamente como se ha descrito en la preparación del ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico usando el material de partida apropiado.

TABLA 1

| Ej. Nº | Nombre | Datos |
|---|---|---|
| 2 | Ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico | CL-ES/EM m/z 579,2 (M+1) |
| 3 | Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico | CL-ES/EM m/z 567,0 (M+1) |
| 4 | Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-naftaleno-1-carboxílico | CL-ES/EM m/z 540,0 (M+1) |
| 5 | Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-l-il}-3-metil-benzoico | CL-ES/EM m/z 503,0 (M+1) |
| 6 | Ácido 4-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico | CL-ES/EM m/z 505,0 (M+1) |
| 7 | Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico | CL-ES/EM m/z 488,0 (M+1) |
| 8 | Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico | CL-ES/EM m/z 517,2 (M+1) |
| 9 | Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico | CL-ES/EM m/z 501,0 (M+1) |
| 10 | Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico | CL-ES/EM m/z 504,0 (M+1) |
| 11 | Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico | CL-ES/EM m/z 490,0 (M+1) |
| 12 | Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico | CL-ES/EM m/z 489,0 (M+1) |
| 13 | Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico | CL-ES/EM m/z 490,0 (M+1) |
| 14 | Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico* | EN/EM m/z 513,0 (M-1) |
| 15 | Ácido 4-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico | CL-ES/EM m/c 489,3 (M+1) |
| 16 | Ácido 4-{4-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico | CL-ES/EM m/e 487,0 (M+1) |
| *El Ejemplo 14 implica el uso de LiOH en lugar de NaOH para la hidrólisis en la etapa 2. | | |

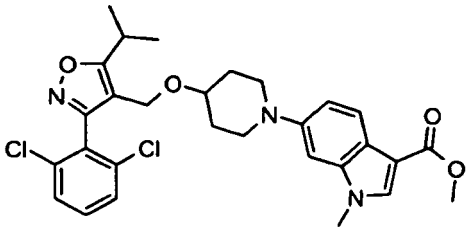
**Ejemplo 17**

Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

Éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



Se añadió hidruro sódico (60%, 93 mg, 1,2 equiv., 2,3 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno a una solución de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (557 mg , 1,00 equiv., 1,93 mmol), yoduro de tetra-n-butilamonio (73 mg, 0,1 equiv., 193 μmoles) y 4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol (674 mg, 1 equiv., 1,93 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (6 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h. Se añadió $NH_4Cl$ acuoso saturado y la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:hexano (del 10% al 100%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (205 mg, 19%). EN/EM m/z 556,0 (M+1)

Etapa 2

Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

Se añadió una solución de hidróxido de litio 2 N (0,9 ml, 5 equiv., 1,8 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (200 mg, 1,00 equiv., 0,36 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla se agitó a 90 ºC durante 24 h. El disolvente orgánico se retiró, se añadió HCl (1 M) para ajustar el pH a 3-4, y la solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano (del 10% al 100%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (168 mg, 86%). EN/EM m/z 542,0 (M+1).

Los compuestos enumerados en la tabla 2 se prepararon básicamente como se ha descrito en la preparación de ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico usando el material de partida apropiado.

TABLA 2

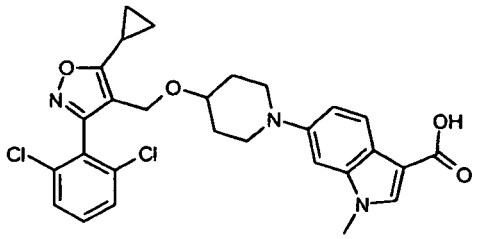
| Ej. Nº | Nombre | Datos |
|---|---|---|
| 18 | Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico | EN/EM m/z 545,0 (M+1) |
| 19 | Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico | EN/EM m/z 556,0 (M+1) |

(continuación)

| Ej. Nº | Nombre | Datos |
|---|---|---|
| 20 | Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico | EN/EM m/z 543,0 (M+1) |
| 21 | Ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico | EN/EM m/z 488,0 (M+1) |
| 22 | Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-3-metil-benzoico | EN/EM m/z 503,0 (M+1) |

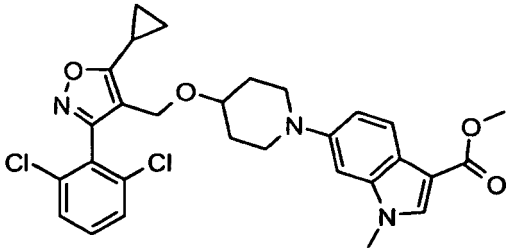
**Ejemplo 23**

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

Éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Se añadió tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de 18-corona-6 (306 mg, 1,14 mmol), alcohol terc-butílico, derivado de potasio (134 mg, 1,14 mmol) y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (300 mg, 1,040 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se añadió 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (361 mg, 1,04 mmol). Después de 1,5 h, se añadió una solución saturada de $NH_4Cl$ y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice) eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo del 20% al 100%, proporcionando el compuesto del título (196 mg, 34%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/z 554,0 (M+1)

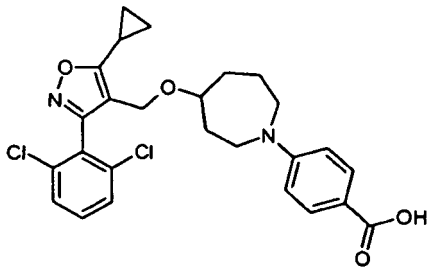
Etapa 2

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

Se añadió una solución de hidróxido de litio 2 M (1,2 ml, 2,46 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (195 mg, 351,7 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó a 80 ºC durante una noche. El disolvente orgánico se retiró y se añadió HCl (1 M) hasta la solución alcanzó un pH 3-4. El sólido se filtró y se lavó con agua y acetonitrilo, proporcionando el compuesto del título (165 mg, 87%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/z 540,0 (M+1).

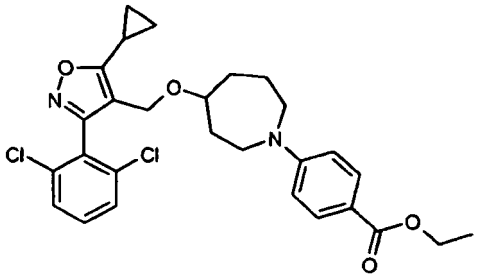
**Ejemplo 24**

Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico, isómero A



Etapa 1

Éster etílico del ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico



Se añadió tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de éster etílico del ácido 4-(4-hidroxi-azepan-1-il)-benzoico (364 mg, 1,38 mmol), 18-corona-6 (407 mg, 1,52 mmol) y alcohol terc-butílico, derivado de potasio (178 mg, 1,52 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y después se añadió 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (480 mg, 1,38 mmol). Después de 1,5 h, el disolvente se retiró y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexano (del 0% al 30%), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido ceroso incoloro (203 mg, 28%). EN/EM m/z 529,0 (M+1).

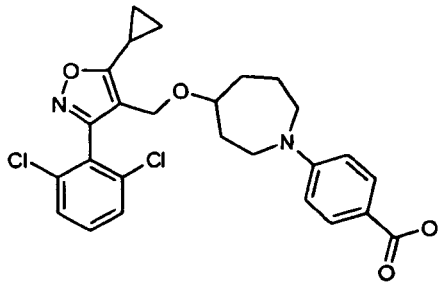
Separación quiral por HPLC: Chiralpak AD (250 x 4,6 mm, 10 μm): 6:4 de Hex/IPA (DMEA al 0,2%) (caudal: 12 ml/minuto)

se obtienen 60 mg del isómero A

se obtienen 75 mg del isómero B

Etapa 2

Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico

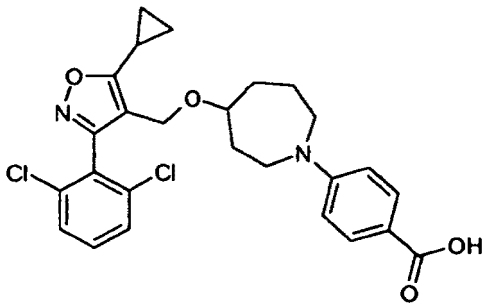


Se añadió una solución 2 M de hidróxido de litio (283 μl, 566 μmoles) a una solución de éster etílico del ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico (isómero A, 60 mg, 113 μmoles) en 1,4-

dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a 90 ºC durante una noche. El disolvente orgánico se retiró y se añadió HCl (1 M) hasta que la solución alcanzó un pH 3-4. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano:acetato de etilo del 10% al 20%, proporcionando el compuesto del título (50 mg, 88%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/z 501,0 (M+1).

**Ejemplo 25**

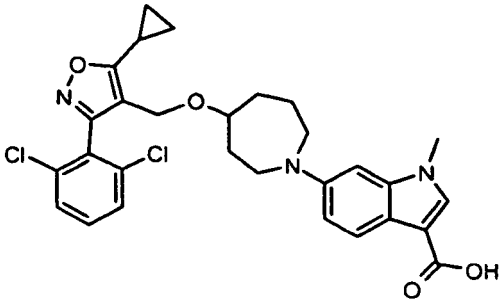
Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico, isómero B



El compuesto del título se preparó básicamente como se describe en Etapa 2 de la preparación de ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico, isómero A, usando el Isómero B aislado de la Etapa 1 del ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico. EN/EM m/z 501,0 (M+1)

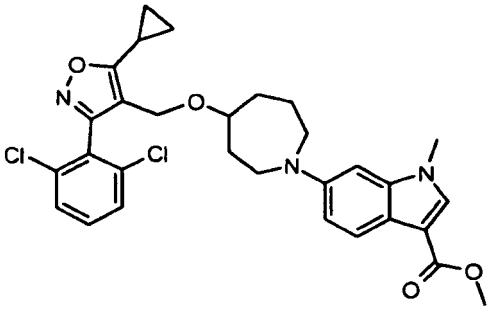
**Ejemplo 26**

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

Éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



Una mezcla de clorhidrato del 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepano (298 mg, 0,713 mmol), éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (195 mg, 0,727 mmol), yoduro de cobre (I) (40 mg, 0,208 mmol), DL-prolina (60 mg, 0,516 mmol) y carbonato potásico (385 mg, 2,79 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) se calentó a 100 ºC durante 18 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de amonio acuoso

saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua (2 x) y salmuera (3 x), se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice) usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (del 0 al 70%), proporcionando el compuesto del título (47 mg, 12%). CL-ES/EM m/z 569,0 (M+1).

Etapa 2

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

Seguir básicamente el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2 para ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico, éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (47 mg, 0,083 mmol) proporcionó 28 mg (61%) del compuesto del título. CL-ES/EM m/z 554,0 (M+1).

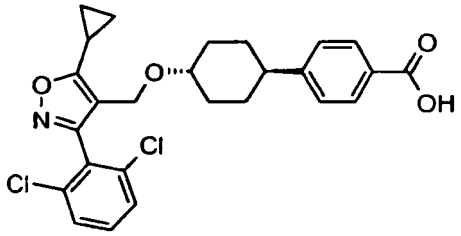
El Ejemplo 27, enumerado en la TABLA 3, se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación del Ejemplo 26, ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico usando los materiales de partida apropiados. Para los Ejemplos 27A-27D de la TABLA 3, se siguió básicamente el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 26, Etapa 1, excepto para las reacciones que se completaron en un tubo cerrado herméticamente con calentamiento a 110 ºC. Para los Ejemplos 27C-27D, Etapa 2, se sustituyó aproximadamente 10 equiv. de LiOH para una cantidad suficiente de NaOH para finalizar la reacción y se añadió en una cantidad equivalente (vol/vol) con respecto a tetrahidrofurano y metanol. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se neutralizó a pH 6 con HCl 1 N y se concentró a sequedad. Se diluyó el material con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con $Na_2SO_4$ y se concentró, dando los compuestos del título.

TABLA 3

| Ej. Nº | Nombre | Datos |
|---|---|---|
| 27 | Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzo[b] tiofeno-3-carboxílico | EN/EM (M+1) 557 |
| 27A | Ácido 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indolo-2-carboxílico | EN/EM (M+1) 541 |
| 27B | Ácido 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | EN/EM (M+1) 544 |
| 27C | Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico | EN/EM (M+1) 544 |
| 27D | Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico | EN/EM (M+1) 543 |

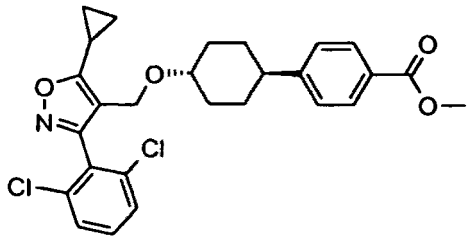
**Ejemplo 28**

Ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico




Etapa 1

Éster metílico del ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico



Se combinaron 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenil éster del ácido trans-trifluoro-metanosulfónico (1,03 mmol, 606,00 mg), metanol (10 ml), acetonitrilo (15 ml), trietilamina (5,17 mmol, 720,00 µl), $Pd(OAc)_2$ (52,56 µmoles; 11,80 mg) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (61,90 µmoles; 26,40 mg) y se calentaron a 100 ºC en una atmósfera de gas CO (689,48 kPa (100 psi)) durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía radial (placa de 4 mm) eluyendo con un gradiente de hexanos/EtOAc (de 85:15 a 80:20), dando el compuesto del título (422 mg, 82%) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z 501,8 (M+1).

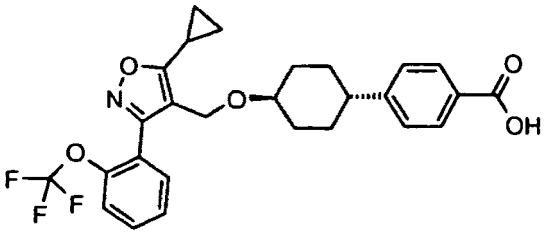
Etapa 2

Ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico

Se disolvió éster metílico del ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico (823,31 µmoles; 412,00 mg) en tetrahidrofurano (8 ml) y metanol (10 ml). Se añadió NaOH acuoso 2 N (2,5 ml, 5 mmol) y la mezcla se calentó a 52 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se acidificó con HCl 5 N (1 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío, dando el compuesto del título (313 mg, 78%) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z 487,8 (M+1).

**Ejemplo 29**

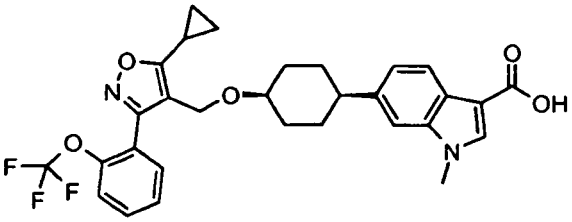
Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico



El compuesto del título se prepara básicamente de acuerdo con la preparación de ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico usando el material de partida apropiado. EN/EM m/z 502,0 (M+1)

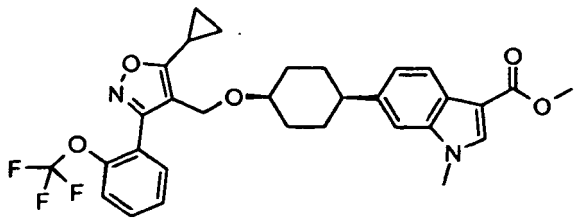
**Ejemplo 30**

Ácido cis-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

Éster metílico del ácido cis-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



El compuesto del título como una mezcla cis/trans se preparó básicamente como se ha descrito en la preparación de trans-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexiloximetil}-isoxazol partiendo de éster metílico del ácido 1,6-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (202 mg, 0,703 mmol) y 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol (382 mg, 1,05 mmol). Los isómeros se separaron por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25-40%/Hexanos, proporcionando el isómero cis [62 mg, 15,5%; EM m/z 569,0 (M+1)] y isómero trans [52 mg, 13%; EM m/z 569,0 (M+1)].

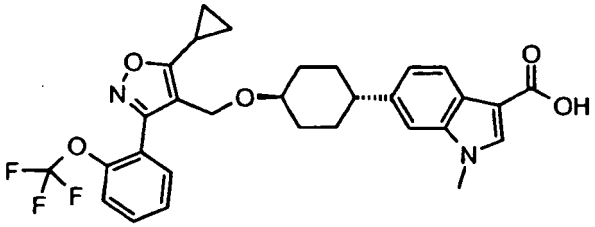
Etapa 2

Ácido cis-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

El compuesto del título (42 mg, 69%) se preparó básicamente como se ha descrito en Etapa 2 del ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico usando éster metílico del ácido cis-6-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (62 mg, 0,11 mmol) aislado en Etapa 1 anterior. EM m/z 555,2 (M+1)

**Ejemplo 31**

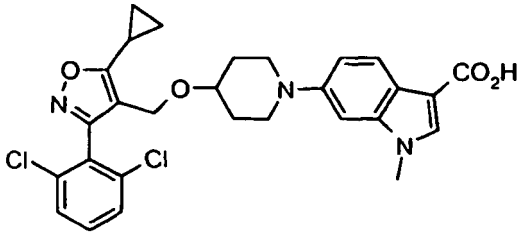
Ácido trans-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



El compuesto del título (32 mg, 63%) se preparó básicamente como se describe en Etapa 2 del ácido cis-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil}-1H-indolo-3-carboxílico usando el isómero trans aislado en Etapa 1 de la preparación del éster metílico del ácido cis-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico. EN/EM m/z 555,2 (M+1).

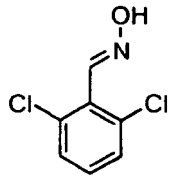
**Ejemplo 32**

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



Etapa 1

2,6-Dicloro-benzaldehído oxima



Se añadió gota a gota hidróxido sódico 3 N (3,14 l, 9,43 mol) a una suspensión agitada de clorhidrato de hidroxilamina (675,55 g, 9,43 mol) en 0,5 l de agua a 0 ºC. A esta mezcla se le añadió gota a gota una suspensión de 2,6-diclorobenzaldehído (1500 g, 8,57 mol) en 7,5 l de etanol y la reacción se calentó a 90 ºC durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El sólido se trituró en una mezcla de $H_2O$/EtOH, 10:1 (4,4 l), se filtró y se secó a alto vacío a 45 ºC durante una noche. Se obtuvieron 1621,78 g del compuesto del título (rendimiento del 99%) en un sólido de color blanco. EM (m/e): 190 (M+1)

**Procedimiento alternativo:** Se añadió gota a gota trietilamina (23,1 g, 229 mmol) a una solución de 2,6-dicloro-benzaldehído (20,0 g, 114 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (10,3 g, 149 mmol) en diclorometano (200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h. Se añadió agua (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron, proporcionando 28,8 g (94%) del compuesto del título.

Etapa 2

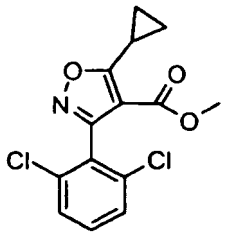
2,6-Dicloro-benzaldehído cloro-oxima

Se añadió gota a gota N-clorosuccinimida (1162 g, 8,53 mol) en DMF (4,5 l) sobre una solución de 2,6-dicloro-benzaldehído oxima (1621,78 g, 8,53 mol) en DMF (5,3 l) calentado a 40 ºC (la adición se completó en aproximadamente 6 horas). La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre $H_2O$ (30 l) a 0 ºC, se extrajo con MTBE (36 l) y la fase acuosa se desechó. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad (a 30 ºC). El producto en bruto, en forma de un aceite sólido, se trituró en 1 l de hexano y el sólido formado se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto deseado (1440,9 g, rendimiento del 75%). EM (m/e): 224 (M+1).

**Procedimiento alternativo:** Se añadió una solución de N-clorosuccinimida (8,4 g, 62,8 mmol) en DMF (33 ml) a una solución a 42 ºC de 2,6-dicloro-benzaldehído oxima (217 g, 1,14 mol) en DMF (700 ml). Se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de N-clorosuccinimida (159 g, 1,19 mol) en DMF (617 ml) mientras se mantuvo la temperatura entre 40 ºC y 45 ºC. Se agitó durante 1 hora. Se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución resultante del compuesto del título se usa directamente en la Etapa 3.

Etapa 3

Éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico



Se añadió trietilamina (1,82 l, 12,84 mol) a éster metílico del ácido 3-ciclopropil-3-oxo-propiónico (913 g, 6,42 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió a aproximadamente 10 ºC y se añadió lentamente una suspensión de 2,6-diclorobenzaldehído cloro-oxima (1440,9 g, 6,42 mol) en EtOH

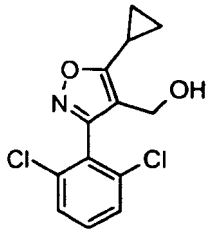
(3,2 l) (la temperatura interna no excedió de 24 ºC). Después de la adición, la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (5,3 l) y se lavó con agua (1,7 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ (anhid.), se filtró y se concentró a aproximadamente al 10% de su volumen total. El precipitado formado se filtró, se trituró con éter (2 l) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título en forma de (1275,36 g, rendimiento del 64%) en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 312 (M+1).

**Procedimiento alternativo:**

Se añadió trietilamina (20,2 g, 0,2 mol) a éster metílico del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propiónico (18,5 g, 0,13 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución resultante se añadió a 1/10 de la solución en DMF que se ha preparado previamente de 2,5-diclorobenzaldehído-cloro-oxima (Procedimiento alternativo, Etapa 2) entre 10 ºC y 20 ºC. Se calentó de 25 ºC a 30 ºC y se agitó durante 20 h. Se añadió agua (285 ml). Se agitó durante 1 h y se filtró, proporcionando 30,2 g (56%) del compuesto del título.

Etapa 4

[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol

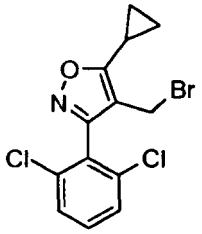



Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1 M/tolueno (4,62 l, 4,62 mol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 5-ciclo-propil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (687,14 g, 2,20 mol) en THF (4,4 l) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol (150 ml) sobre la mezcla a 0 ºC y se agitó durante 10 min. Después, se añadieron agua (2,2 l) y EtOAc (4,3 l). El precipitado formado se filtró a través de celite y todos los disolventes se retiran al vacío. El sólido se trituró en 1 l de hexano y se secó por filtración al vacío para obtener el compuesto del título (534,7 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 312 (M+1).

**Procedimiento alternativo:** Se enfrió una solución de éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (62,4 g, 200 mmol) en diclorometano (400 ml) a 0 ºC. Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (440 ml, 1,0 M, 440 mmol) mientras se mantenía la temperatura entre -5 ºC y 0 ºC. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se calentó de 15 ºC a 25 ºC y se agitó durante 3 h. La solución de reacción se añadió a HCl 2,0 M (800 ml) de ~8 ºC a 10 ºC. Se agitó durante 30 minutos. Las fases se separaron y se extrajeron la fase acuosa con diclorometano (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se concentró, dando 180 ml del volumen total. Se añadió heptano (350 ml). El sólido resultante se filtró, proporcionando 51,5 g (90%) del compuesto del título.

Etapa 5

4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol

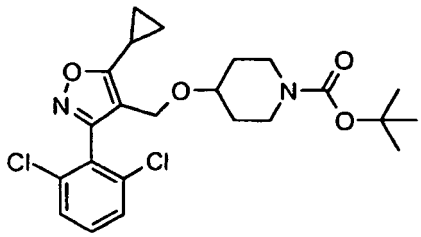



A una solución de 30 g (105,58 mmol) de [5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol en 210 ml de diclorometano se le añadieron 41,96 g (158 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo (aproximadamente a 0-10 ºC) y se añadió en porciones a tetrabromuro de carbono (53 g, 158,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó para obtener un aceite de color naranja que se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice usando Hexanos a 8:2 de hex/EtOAc como eluyente, obteniendo 33 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90%). EM (m/e): 346 (M+1).

**Procedimiento alternativo:** Se enfrió una solución de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (100 g, 0,35 mol) en diclorometano (1200 ml) a -10 ºC. Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (105 g, 0,39 mol) mientras se mantenía la temperatura interna entre -5 ºC y 0 ºC. Se agitó de -5 ºC a 0 ºC durante 30 min. Se dejó calentar entre 20 ºC y 25 ºC y se agitó de 20 ºC a 35 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió de 0 ºC a 5 ºC. Se añadió gota a gota una solución acuosa de bicarbonato sódico (775 ml). Las fases se separan. La fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 350 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (3 x 500 ml). La fase orgánica se concentra, proporcionando 115 g (94%) del compuesto del título en forma de un sólido.

Etapa 6

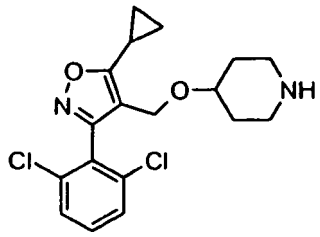
Éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico



A una solución de 13,05 g (64,83 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico en THF (120 ml) se le añade a 0 ºC (baño de hielo) 18-corona-6 (19,6 g, 73,48 mmol) y butóxido potásico terciario (8,68 g, 73,48 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota a una solución de 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (15 g, 43,22 mmol) en 75 ml de THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. A la mezcla de reacción se le añade agua (500 ml), y ésta se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 250 ml), se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron, proporcionando un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con 8:2 de Hexanos/EtOAc, para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (16 g (79%)). EM (m/e): 467 (M+1)

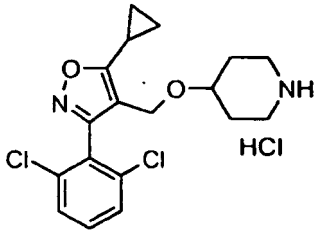
Etapa 7

4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidina



En un matraz de 500 ml enfriado (baño de hielo) en una atmósfera de nitrógeno se añadió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico (16 g, 34,3 mmol) en diclorometano (80 ml). Esto se siguió de la adición gota a gota de ácido trifluoroacético (80 ml) (añadido durante 30 minutos). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. El disolvente se retiró al vacío, se añadió EtOAc (400 ml) y la mezcla se lavó con NaOH 2 N (2 x 250 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MSO_4$ se filtró y se evaporó para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (11,78 g, 93%). EM (m/e): 367 (M+1).

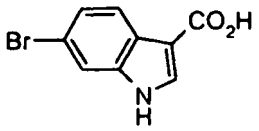
**Procedimiento alternativo:** Las Etapas 6 y 7 se combinaron para formar clorhidrato de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-((piperidin-4-iloxi)metil)isoxazol



Se enfrió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidina-1-carboxílico (352 g, 1,75 mol) y 18-corona-6 (463 g, 1,75 mol) en THF entre 0 ºC y 5 ºC. Se añadió terc-butóxido potásico (268 g, 2,39 mol) mientras se mantenía la temperatura entre 0 ºC y 10 ºC. La mezcla resultante se enfrió de -10 ºC a -5 ºC. Se añadió una solución al 40% en peso de 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol en THF (1,38 kg, 1,59 mol) mientras se mantenía la temperatura entre -5 ºC y 0 ºC. Se dejó que la mezcla se calentara de 15 ºC a 25 ºC y se agitó durante 2 h. Se enfrió de 0 ºC a 5 ºC, y se añadió gota a gota agua mientras se mantenía la temperatura entre 0 ºC y 10 ºC. Se añadió acetato de etilo (3,5 l) y salmuera (5,5 l). Las fases se separaron y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 2,5 l). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera (3 x 5,5 l). La fase orgánica se concentró al vacío, dando aproximadamente 1,5 l del volumen total, proporcionando una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidina-1-carboxílico en bruto. Se añadió más cantidad de acetato de etilo (3,0 l). La solución se enfrió de 0 ºC a 5 ºC. Se añadió HCl(gaseoso) (319 g, 8,75 mol) mientras se mantenía la temperatura entre 0 ºC y 5 ºC. Se dejó calentar de 15 ºC a 25 ºC y se agitó durante 4 h. La mezcla al vacío se concentró, dando aproximadamente 1,2 l del volumen total. El sólido resultante se filtró y se lavó con acetato de etilo frío (2 x 0,6 l). Se secó, proporcionando 506 g (79%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. p.f. 200-202 ºC (calorimetría diferencial de barrido).

Etapa 8

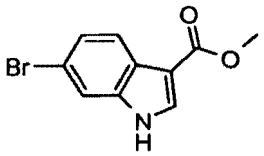
Ácido 6-bromo-indolo-3-carboxílico




Se añadió lentamente bromo (49,58 g. 3100 mmol) a una suspensión de color blanco de ácido indol-3-carboxílico (50 g, 3 10 mmol) en 500 ml de ácido acético a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El sólido formado se filtró y se secó al vacío durante 3 horas, proporcionando 45 g del compuesto del título en forma de un sólido de color gris (60%). EM (m/e): 240 (M+1)

Etapa 9

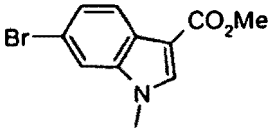
Éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indolo-3-carboxílico




Se añade lentamente cloruro de acetilo (29,43 g, 374 mmol) a temperatura ambiente a una solución de ácido 6-bromo-indolo-3-carboxílico (45 g, 187,46 mmol) en 500 ml de metanol y la solución resultante se agitó a 65 ºC durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. En la refrigeración apareció un precipitado de color blanco. Después de agitar 2 h a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración y se secó al vacío. Se obtuvieron 34,4 g (72%) el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro. EM (m/e): 254 (M+1)

Etapa 10

Éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



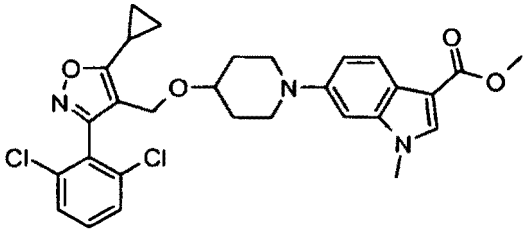

A una mezcla de 25 g (98,39 mmol) de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indolo-3-carboxílico y 27,20 g (196 mmol) de carbonato potásico en 300 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente se le añadió yoduro de metilo (20,95 g, 147,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se evapora, se añaden 500 ml de agua y la fase orgánica se extrajo con (3 x 300 ml) acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por

cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 8:2 de hex/EtOAc. El compuesto del título (23,3 g (88%)) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo. EM (m/e): 268 (M+1).

Procedimiento alternativo: Se añadió carbonato de dimetilo (1,3 l, 12,4 mol) a una mezcla de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indolo-3-carboxílico (1,3 kg, 5,1 mol) y carbonato potásico (1,41 kg, 10,2 mol) en DMF (6,0 l) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó 130 ºC y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ~3 ºC y se añadió agua enfriada con hielo (6 l). El sólido resultante se filtró, se lavó con metanol (2 l) y se secó en una estufa de vacío, proporcionando 1,1 kg (82%) del compuesto del título.

Etapa 11

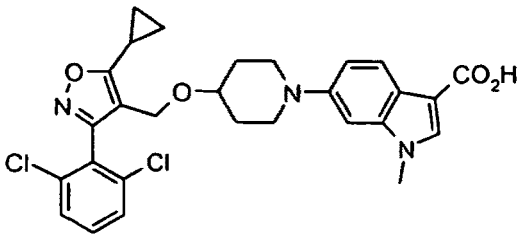
Éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxil]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



Un matraz de fondo redondo cerrado herméticamente de 250 ml en una atmósfera de nitrógeno se cargó con 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidina (15 g, 40,84 mmol), éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (15,33 g, 57,18 mmol); carbonato potásico (11,29 g, 81,68 mmol), yoduro de cobre (I) (3,11 g, 16,34 mmol), y prolina (1,88 g, 16,34 mmol) en 80 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 16 h. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando de 8:2 a 1:1 de hex/EtOAc como sistema de eluyente, para obtener 9,8 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (43%). EM (m/e): 554 (M+1)

Etapa 12

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

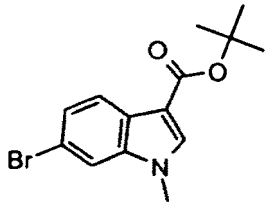


En un matraz de fondo redondo de 500 ml en una atmósfera de nitrógeno, que contenía una solución de 9 g (16,23 mmol) de éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico en 80 ml de metanol, 80 ml de THF y 30 ml de dioxano, se añadió KOH 2 N (40 ml, 81,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con 100 ml de agua y se lavó con MTBE. La fase acuosa se acidifica (pH 5) mediante la adición de HCl 2 N, después, se extrajo con $CH_2Cl_2$ (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron, produciendo un sólido de color verde claro que se recristalizó en $MeOH/CH_3CN$ (6,05 g (70%)). EM (m/e): 540 (M+1).

**Procedimientos alternativos:**

Etapa 10A

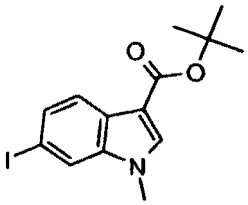
6-Bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (17,16 kg, 63,98 mol) en tolueno (134,5 kg) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó durante al menos 15 minutos. Se añadió sulfato de magnesio para el secado y carbón para decolorar la solución y se agitó durante al menos 30 minutos. La mezcla se filtró. Se disolvió terc-butóxido sódico (21,5 kg, 223,70 mol) en tolueno (43,7 kg) en una atmósfera de nitrógeno. A la solución de terc-butóxido sódico se le añadió una mezcla de solución de material de partida y la mezcla de reacción se calentó lentamente durante aproximadamente 2-3 horas a una temperatura de 105-108 ºC y se mantuvo la temperatura durante 30-60 minutos. Se siguió del análisis por hasta que no se observó material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió la mezcla en agua (177,2 kg) enfriada a 0-10 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante al menos 30 minutos y la fase acuosa y la emulsión se separaron. La mezcla orgánica se lavó con salmuera (2 x 47,7 kg) manteniendo la emulsión con el lavado de salmuera acuosa. La capa acuosa combinada se lavó con tolueno (2 x 29,9 kg). La capa orgánica y cualquier emulsión se filtraron a través de tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó con tolueno (6,1 kg). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 47,7 kg). Se añadieron sulfato de magnesio (7 kg) y carbón (850 g) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró y se concentró el filtrado a 50-55 ºC, dando el volumen agitable inferior. El calentamiento se discontinuó y a la mezcla se le añadió heptano (47,3 kg). La suspensión se enfrió a 0-5 ºC durante al menos 2 horas y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se aclararon con heptano enfriado a 0-5 ºC. Los sólidos se secaron a 30-35 ºC durante 12-72 horas al vacío, dando 13,110 kg (66%) del compuesto del título.

Etapa 10B

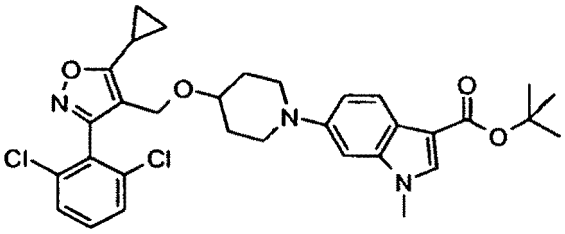
6-Yodo-1-metil-1H-indolo-3-carboxilato de terc-butilo



Se añadió 6-bromo-1-metil-1H-indolo-3-carboxilato de terc-butilo (25,87 kg, 83,4 mol) a 1,4-dioxano (187,3 kg) en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadieron yoduro sódico (25 kg, 166,79 mol), yoduro de cobre (3,2 kg, 16,80 mol), N,N'-dimetiletilendiamina (2,9 kg 32,90 mol) y se calentó a reflujo (~102 ºC) durante 36-48 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de 2 filtros en línea en serie, (1 µm y 0,45 µm respectivamente) en un reactor seco del tamaño apropiado, y se aclaró con dioxano (2 x 5,4 kg). Se añadieron yoduro sódico (12,5 kg, 83,39 mol), yoduro de cobre (1,6 kg, 8,4 mol) y N,N'-dimetiletilendiamina (1,5 kg, 17,02 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 36-48 horas. A la mezcla de reacción enfriada a 15-30 ºC se le añadió agua (417 kg), y se agitó al menos durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua. Los sólidos se añadieron a acetato de etilo (188,1 kg) y se agitaron durante 30 minutos. Los sólidos no disuelto se retiraron por filtración a través de un filtro de placa con un lecho de un filtro de polipropileno y el filtrado se filtró a través de 2 filtros en línea en serie (1 µm y 0,45 µm, respectivamente). Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (2 x 11,3 kg) y el filtrado se filtró a través de 2 filtros en línea en serie (1 µm y 0,45 µm, respectivamente) en el filtrado original. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de amoniaco/agua (2 x 81,7 kg, se agitó durante al menos 30 minutos, y se separó. Se repitió si la fase de amoniaco acuoso no era incolora. Se lavó con salmuera (57,8 kg), se agitó durante al menos 15 minutos y se separó. Se añadió sulfato de magnesio (6 kg) y carbón (500 g) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró a través de 2 filtros en línea en serie (1 µm y 0,45 µm, respectivamente) en un reactivo seco del tamaño apropiado y el reactor se aclaró con acetato de etilo (2 x 11,7 kg) con la filtración posterior a través de los 2 filtros en línea. Los filtrados combinados se concentraron a una temperatura de 35-40 ºC, dando un volumen agitable inferior. Se añadió metanol (26,4 kg) y se concentró, dando un volumen agitable inferior. Se añadió metanol (66 kg), se enfrió a 0-10 ºC y el sólido se recogió por filtración. Se añadió el sólido al metanol (197,9 kg) y se calentó a reflujo hasta que se obtuvo una solución transparente. Se enfrió a 0-5 ºC durante 2-3 horas y se agitó durante al menos 2 horas. Los sólidos se recogieron por filtración, el reactor se aclaró con metanol (2 x 13,2 kg), se enfrió con metanol a 0-5 ºC y se usó para aclarar los sólidos filtrados. Los sólidos se secaron a 35-40 ºC durante 12-72 horas al vacío, dando 16,412 kg (55%) del compuesto del título.

Etapa 11A

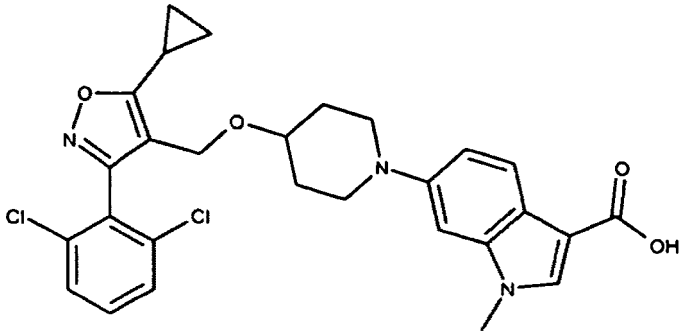
6-(4-{[3-(2,6-diclorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il]metoxi}piperidil)-1-metilindolo-3-carboxilato de terc-butilo



Se añadió clorhidrato de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-[(piperidin-4-iloxi)metil]isoxazol (15,609 kg, 38,66 mol) a tolueno (229,5 kg) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió 6-yodo-1-metilindolo-3-carboxilato de terc-butilo (18,0 kg, 50,39 mol) y terc-butóxido sódico (9,3 kg, 96,76 mol) y se calentó a 55-60 ºC durante al menos 1 hora. Se añadieron 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (304 g, 0,77 mol) y tris(dibencilideno acetona)dipaladio, $Pd_2dba_3$, (354 g, 0,39 mol) y se calentó la mezcla a 55-60 ºC. No se dejó que la temperatura se elevara por encima de 65 ºC. Se siguió del análisis por TLC hasta no se observó material de partida (clorhidrato de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-[(piperidin-4-iloxi)metil]isoxazol). El calentamiento se discontinuó, se añadió agua (31,2 kg) y la mezcla se enfrió a 15-30 ºC. Las fases se separaron, la fase acuosa y la emulsión se filtraron a través de tierra de diatomeas. La torta de filtro se lavó con tolueno (2 x 5,4 kg) y los lavados se combinaron con los filtrados acuosos. Se agitaron durante 10 minutos y las fases se separaron. La fase orgánica se combinó con la fase orgánica original. La fase acuosa se extrajo de nuevo con tolueno (13,5 kg). Los productos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (2 x 30,3 kg) y las fases se separaron. A la fase orgánica se le añadieron sulfato de magnesio (5,0 kg) y carbón (800 g) y se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró. La torta de filtro se aclaró con tolueno (5,4 kg) y los productos orgánicos se combinaron. Se añadió gel de sílice (7,0 kg) y se agitó durante 20-30 minutos. Se añadió gel de sílice derivado con tiol (6,2 kg) y se agitó durante al menos 15 horas. Los sólidos se filtraron. La torta de filtro se lavó con tolueno (2 x 10,8 kg) y los lavados se combinaron con el filtrado. Los lavados se concentraron a 50-55 ºC, dando un volumen agitable inferior. Se enfriaron a 15-30 ºC y se añadió heptano (22,3 kg) en una corriente fina. Se agitó durante 30-60 minutos. Se añadió heptano (21,3 kg) en una corriente fina y se agitó durante al menos 1 hora. Se enfrió a 0-5 ºC y se agitó durante 1-2 horas. Los sólidos se recogen por filtración. La torta de filtro se lavó con heptano (2 x 4,2 kg) enfriado a 0-5 ºC. Los sólidos se secaron a 50-55 ºC durante 12-72 horas al vacío. Se añadieron sólidos secos a tolueno (45,7 kg) y se calentaron hasta que se obtuvo una solución transparente. Se enfrió a 15-30 ºC y se añadió heptano (36,2 kg). Se agitó durante 30-90 minutos a temperatura ambiente. Se añadió heptano (18,1 kg) y se agitó durante 30-90 minutos. Se repitió la adición de heptano (18,1 kg) y se agitó durante 1-2 horas. La suspensión se enfrió a 0-5 ºC y se agitó durante 30-90 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtro se lavó con heptano (2 x 9,0 kg) enfriado a 0-5 ºC. Los sólidos se secaron a 50-55 ºC durante 12-72 horas al vacío. Se añadieron los sólidos secos a metanol (118,6 kg) y la suspensión se calentó a reflujo durante 30-60 minutos. La suspensión se enfrió a 0-5 ºC y se agitó durante 30-60 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración. La torta de filtro se lavó con metanol (16,9 kg) enfriado a 0-5 ºC. Los sólidos se secaron a 45-50 ºC durante 12-72 horas al vacío, dando 19,102 kg (89%) del compuesto del título.

Etapa 12A

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico

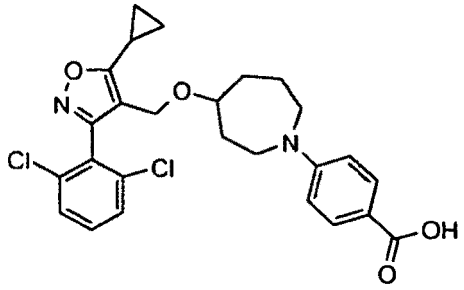


A ácido fórmico (116,5 kg) se le añadieron 6-(4-{[3-(2,6-diclorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il]metoxi}piperidil)-1-metilindolo-3-carboxilato de terc-butilo (19,102 kg. 34,45 mol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20-30 ºC durante 24-72 horas. Se siguió de HPLC hasta que no se observó material de partida. Se añadió agua (286,5 kg) y se agitó durante al menos 1 hora. Se añadió agua (133,7 kg) y se agitó durante al menos 30 minutos, se repitió con una adición adicional de agua (133,7 kg) con agitación durante al menos 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y la torta de filtro se aclaró con agua (3 x 30 kg). Los sólidos húmedos se añadieron a

metanol (75,5 kg) y la suspensión se agitó durante al menos 12 horas. La suspensión se enfrió a 0-5 ºC y se agitó durante al menos 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con una solución de metanol (9,1 kg) y agua (1,1 kg) enfriada a 0-5 ºC y se repitió. Los sólidos se secaron a 50-55 ºC durante 12-72 horas al vacío. Los sólidos se añadieron a ácido fórmico (28,5 kg) y agua (2,3 kg) y se agitaron durante 10-20 minutos. La mezcla se filtró. Se añadió agua (49,7 kg) y se agitó durante 30-60 minutos. Se añadió agua (2 x 36,6 kg) y se agitó durante al menos 30 minutos. Los sólidos se recogieron por filtración y se aclararon con agua (3 x 15,9 kg). Los sólidos recogidos se añadieron a metanol (58,2 kg). Se agitaron durante al menos 12 horas, se enfriaron a 0-5 ºC y se agitaron durante al menos 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con una solución de metanol (8,1 kg) y agua (1,1 kg) enfriada a 0-5 ºC, se repitió una vez. Los sólidos recogidos se añadieron a una solución de metanol (115,6 kg) y agua (14,6 kg). La suspensión se calentó a reflujo durante 2-3 horas, se enfrió a 0-5 ºC y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con una solución de metanol (17,3 kg) y agua (2,2 kg) enfriada a 0-5 ºC, se repitió una vez. Los sólidos recogidos se secaron a 60-65 ºC durante 12-72 horas al vacío, dando 13,584 kg (73%) del compuesto del título.

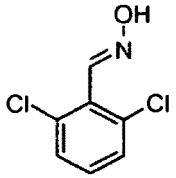
**Ejemplo 33**

Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxil-azepan-1-il}-benzoico




Etapa I

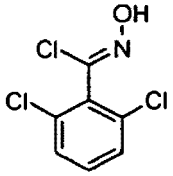
2,6-Dicloro-benzaldehído oxima




Se añadió gota a gota hidróxido sódico 3 N (3,14 l, 9,43 mol) a una suspensión agitada de clorhidrato de hidroxilamina (675,55 g, 9,43 mol) en 0,5 l de agua a 0 ºC. A esta mezcla se le añadió gota a gota una suspensión de 2,6-diclorobenzaldehído (1500 g, 8,57 mol) en 7,5 l de etanol y la reacción se calentó a 90 ºC durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El sólido se trituró en una mezcla de $H_2O$/EtOH, 10:1 (4,4 l), se filtró y se secó a alto vacío a 45 ºC durante una noche. Se obtuvieron 1621,78 g del compuesto del título (99%) en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 190 (M+1)

Etapa 2

2,6-Dicloro-benzaldehído cloro-oxima

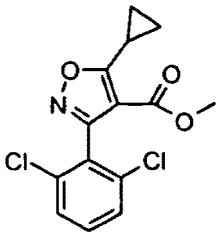



Se añadió gota a gota N-clorosuccinimida (1162 g, 8,53 mol) en DMF (4,5 l) una solución de 2,6-dicloro-benzaldehído oxima (1621,78 g, 8,53 mol) en DMF (5,3 l) calentada a 40 ºC (la adición se completó durante aproximadamente 6 horas). La mezcla se agitó durante 1 h a esta temperatura. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre $H_2O$ (30 l) a 0 ºC y se extrajo con MTBE (36 l). La fase orgánica se lavó con salmuera, se

secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó a sequedad (a 30 ºC). El producto en bruto, en forma de un aceite sólido, se trituró en 1 l de hexano y el sólido formado se filtró y se secó al vacío, obteniendo el compuesto deseado (1440,9 g. rendimiento del 75%). EM (m/e): 224 (M+1)

Etapa 3

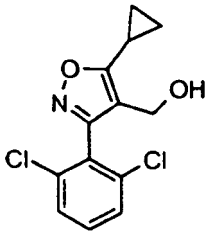
Éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico



Se añadió trietilamina (1,82 l, 12,84 mol) a éster metílico del ácido 3-ciclopropil-3-oxo-propiónico (913 g, 6,42 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió a aproximadamente 10 ºC y se añadió lentamente una suspensión de 2,6-diclorobenzaldehído cloro-oxima (1440,9 g, 6,42 mol) en EtOH (3,2 l) (la temperatura interna no excedió de 24 ºC). Después de la adición, la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (5,3 l) y se lavó con agua (1,7 l). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ (anhid.), se filtraron y se concentraron a aproximadamente el 10% de su volumen total. El precipitado formado se filtró, se trituró con éter (2 l) y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título (1275,36 g, rendimiento del 64%) en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 312 (M+1).

Etapa 4

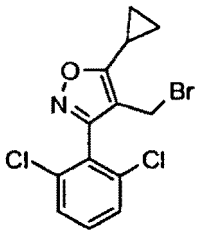
[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol



Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio 1 M/tolueno (4,62 l, 4,62 mol) a una solución agitada de éster metílico del ácido 5-ciclo-propil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (687,14 g, 2,20 mol) en THF (4,4 l) a 0 ºC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió metanol (150 ml) sobre la mezcla a 0 ºC y se agitó durante 10 min. Después, se añadió agua (2,2 l) y EtOAc (4,3 l). El precipitado formado se filtró a través de celite y todos los disolventes se retiran al vacío. El sólido se trituró en 1 l de hexano y se secó por filtración al vacío para obtener el compuesto del título (534,7 g, rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco. EM (m/e): 312 (M+1)

Etapa 5

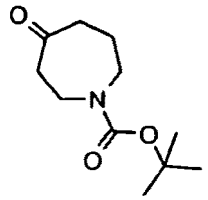
4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol



A una solución de 30 g (105,58 mmol) de [5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol en 210 ml de diclorometano se añadieron 41,96 g (158 mmol) de trifenilfosfina. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo (aproximadamente 0-10 ºC) y se añadió en porciones a tetrabromuro de carbono (53 g, 158,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó, obteniendo un aceite de color naranja que se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice usando Hexanos a 8:2 de hex/EtOAc como eluyente, obteniendo 33 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90%). EM (m/e): 346 (M+1).

Etapa 6

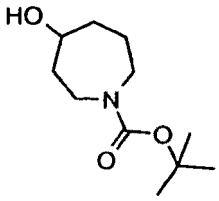
Éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepano-1-carboxílico



A una solución de monoclorhidrato de hexahidro-4H-azepin-4-ona (4,87 g, 32,55 mmol), en 40 ml de 1,4-dioxano se le añadieron 8,06 g (35,80 mmol) de dicarbonato de di-t-butilo. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos seguido de la adición de una suspensión de carbonato sódico de 2,07 g (19,53 mmol) en agua. La mezcla resultante se agitó a 80 ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron, obteniendo un aceite de color naranja que se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 7:3 de Hexanos/ EtOAc), proporcionando 6,51 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (93%). EM (m/e): 214 (M+1).

Etapa 7

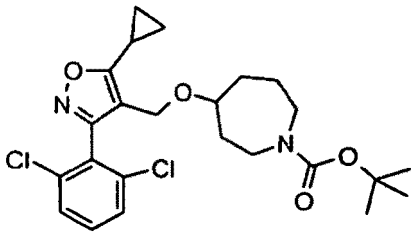
Éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-azepano-1-carboxílico



A una solución de 1 g (4,69 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepano-1-carboxílico), en 2 ml de metanol y 8 ml de THF, se le añade tetrahidroborato sódico a 0 ºC (baño de hielo) (0,18 g, 4,69 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 ºC durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añade a 0 ºC (baño de hielo) una solución de HCl (1 N) (2 ml), después el disolvente se retiró y la suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,95 g, 94%). EM (m/e): 216 (M+1).

Etapa 8

Éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepano-1-carboxílico

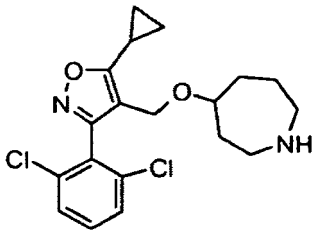


A una solución de 36,11 g (167,7 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-azepano-1-carboxílico en 300 ml de tetrahidrofurano a 0 ºC (baño de hielo) se le añadieron 18-corona-6 (63,43 g, 237,58 mmol) y terc-butóxido potásico (28,06 g, 250,04 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente en una atmósfera de

nitrógeno, seguido de la adición de una solución de 48,5 g ( 139,75 mmol) de 4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol en 100 ml de tetrahidrodrofurano durante un periodo de 1 hora. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 12 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (200 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color pardo resultante se diluyó con EtOAc (2 x 250 ml) y se lavó con salmuera (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó ($Na_2SO_4$), se filtró y se concentró, proporcionando un producto en bruto que se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con 8:2 de Hexanos/EtOAc), obteniendo 56 g del compuesto del título en forma de un aceite de color blanco/amarillo. (83%). EM (m/e): 481 (M+1).

Etapa 9

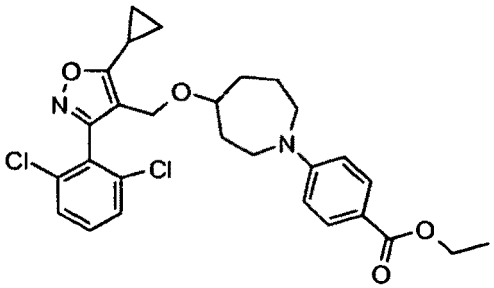
4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepano



Una solución de 56 g (116,32 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepano-1-carboxílico en 150 ml de diclorometano a 0 ºC (baño de hielo) se trató con ácido trifluoroacético (150 ml, 1,98 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se disolvió con EtOAc (300 ml), se lavó con una solución de NaOH 2 N (2 x 100 ml) y se lavó con salmuera (1 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron ($Na_2SO_4$), se filtraron y se concentraron, proporcionando 38 g del compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo (86%). EM (m/e): 381 (M+1).

Etapa 10

Éster etílico del ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}benzoico

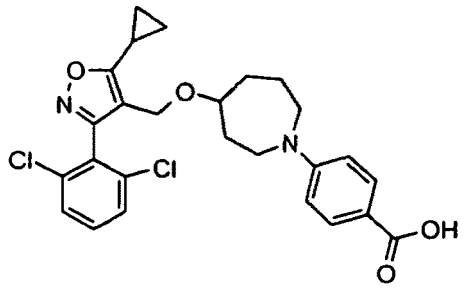


A una solución de 16 g (42 mmol) de 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepano en 40 ml de dimetilsulfóxido se le añadieron 4-yodobenzoato de etilo (21 g, 67 mmol), prolina ( 2 g, 16,7 mmol) y yoduro de cobre (I) (3,2 g, 16,7 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno seguido de la adición de carbonato potásico (11,6 g, 84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc, los productos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, proporcionando un producto en bruto que se purificó sobre cromatografía en columna sobre gel de sílice (Eluyendo con 8:2 de Hexanos/EtOAc), obteniendo 17 g del compuesto racémico del título.

El material racémico se sometió a purificación quiral (columna Chiralpak™, hex-DMEA (0,2%)/IPA, 6:4 como eluyente), proporcionando 8,28 g del isómero quiral deseado (isómero B). EM (m/e): 529 (M+1).

Etapa 11

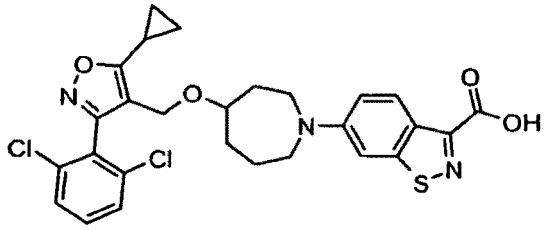
Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}benzoico



A una solución de 8,28 g (15,64 mmol) de éster etílico del ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico (Isómero B) en 50 ml de etanol y 150 ml de tetrahidrofurano, se le añadió hidróxido potásico (55,16 g, 78,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 ºC durante 14 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl 2 N a pH 5-6. El disolvente se retiró al vacío, la suspensión resultante se diluyó con $CH_2Cl_2$ (150 ml) y se lavó con agua (2 x 80 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró, proporcionando 7,76 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (98%). EM (m/e): 501 (M+1).

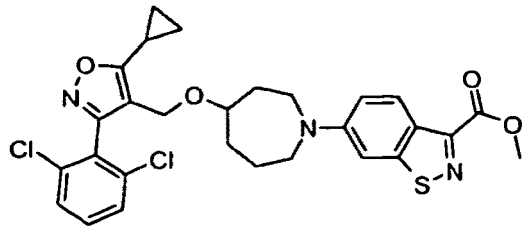
**Ejemplo 34**

Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico



Etapa I

Preparación del Intermedio 34A: 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo



A un matraz secado al horno purgado con argón se le añadieron 4-((azepan-4-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (0,51 g, 1,34 mmol), 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo (0,30 g, 1,10 mmol), carbonato de cesio (0,51 g, 1,56 mmol), X-Phos (0,04 g, 0,084 mmol), xileno (10 ml) y $Pd_2(dba)_3$ (0,025 g, 0,028 mmol). La mezcla se purgó con argón y se calentó a 130 ºC hasta que los materiales de partida se consumieron según se confirmó por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 6:4 de hexano/acetato de etilo, dando 0,30 g (47,0%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EN/EM m/z 571,11 (M+1).

Los compuestos enumerados en la TABLA 4 se prepararon básicamente como se ha descrito en el Ejemplo 34, Etapa 1 usando la amina y los intermedios de bromuro apropiados (reactivos). Las preparaciones 1 y 2 usan S-Phos (0,075 equiv.) y BINAP (0,075 equiv.) en lugar de X-Phos (0,075 equiv.) - que se usó en todas las demás preparaciones en la Tabla 4.

TABLA 4

| Prep. Nº | Nombre | Datos |
|---|---|---|
| 35A | 4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-l-il)-2-metilbenzoato de metilo | EN/EM (M+1) 529,16 |
| 36A | 3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il) benzoato de metilo | EN/EM (M+1) 515,12 |
| 37A | 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo | EN/EM (M+1) 571,13 |
| 38A | 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo | EN/EM (M+1) 571,09 |
| 39A | 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1H-indolo-2-carboxilato de metilo | EN/EM (M+1) 568,26 |
| 40A | 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo | EN/EM (M+1) 571,12 |
| 41A | 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1H-indolo-2-carboxilato de metilo | EN/EM (M+1) 568,25 |
| 42A | 4-(4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)azepan-1-il)benzoato de metilo | EN/EM (M+1) 516,15 |
| 43A | 4-(4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)azepan-1-il)benzoato de metilo | EN/EM (M+1) 517,15 |
| 44A | 4-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzoato de metilo | EN/EM (M+1) 522,10 |
| 45A | 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1H-indolo-3-carboxilato de metilo | EN/EM (M+1) 584,30 |
| 46A | 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofeno-3-carboxilato de etilo | EN/EM (M+1) 601,26 |

Etapa 2

<u>Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico</u>

Se añadió hidróxido potásico (0,118 g, 2,10 mmol) a una solución de 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo (0,30 g, 0,52 mmol) en etanol (2 ml) y tetrahidrofurano (6 ml). La mezcla se agitó a 60 ºC durante 24 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (8 ml), se acidificó a pH-5 con HCl 1 N y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y el disolvente se evaporó al vacío, dando 0,15 g (51,0%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EN/EM m/z 558,06 (M+1).

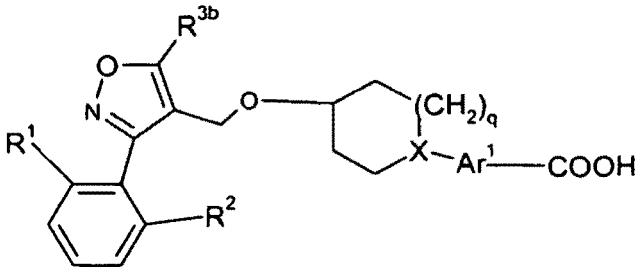
Los compuestos enumerados en la TABLA 5 se prepararon básicamente como se ha descrito en la preparación del Ejemplo 34, Etapa 2, usando los ésteres de las preparaciones 35A-46A.

TABLA 5

| Ej. Nº | Nombre | Datos |
|---|---|---|
| 35 | Ácido 4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-2-metilbenzoico | EN/EM (M+1) 514,14 |
| 36 | Ácido 3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzoico | EN/EM (M+1) 501,14 |
| 37 | Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico | EN/EM (M+1) 555,22 |
| 38 | Ácido 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b] tiofeno-2-carboxílico | EN/EM (M+1) 557,11 |
| 39 | Ácido 5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1H-indolo-2-carboxílico | EN/EM (M+1) 554,25 |
| 40 | Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico | EN/EM (M+1) 557,07 |
| 41 | Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1H-indolo-2-carboxílico | EN/EM (M+1) 554,17 |
| 42 | Ácido 4-(4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)azepan-1-il)benzoico | EN/EM (M+1) 502,19 |
| 43 | Ácido 4-(4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)azepan-1-il)benzoico | EN/EM (M+1) 503,16 |
| 44 | Ácido 4-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzoico | EN/EM (M+1) 517,18 |
| 45 | Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico | EN/EM (M+1) 570,27 |
| 46 | Ácido 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofeno-3-carboxílico | EN/EM (M+1) 573,07 |

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula




en la que:
q es 1 ó 2;
$R^1$ es cloro, fluoro, o trifluorometoxi;
$R^2$ es hidrógeno, cloro, fluoro, o trifluorometoxi;
$R^{3b}$ es trifluorometilo, ciclopropilo o isopropilo;
X es C o N, con la condición de que cuando X es C, q sea 1;
Ar' se selecciona entre el grupo que consiste en benzoisotiazolilo, benzotienilo, indazolilo, indolilo, naftilo, fenilo y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo; o una sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que $R^1$ es cloro o trifluorometoxi y $R^2$ es hidrógeno o cloro; o una sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que $Ar^1$ es 6-benzoisotiazolilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 6-indazolilo, 5-indolilo, 6-indolilo o 4-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo; o una sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que $R^1$ es cloro o trifluorometoxi; $R^2$ es hidrógeno o cloro; $R^{3b}$ es ciclopropilo; X es C o N y el grupo $Ar^1$ es 4-fenilo, 2-piridinilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo.

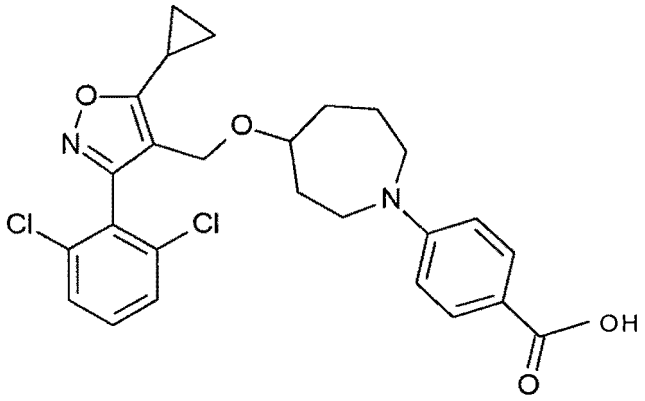
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

Ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico,
Ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico,
Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico,
Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-naftaleno-1-carboxílico,
Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-3-metil-benzoico,
Ácido 4-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico,
Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico,
Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico,
Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico,
Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico,
Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico,
Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico,
Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico,
Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico,
Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
Ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico,
Ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-3-metil-benzoico,
Ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico,
Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico,
Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
Ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico,
Ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico,
Ácido trans-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4- ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, y

Ácido cis-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico;

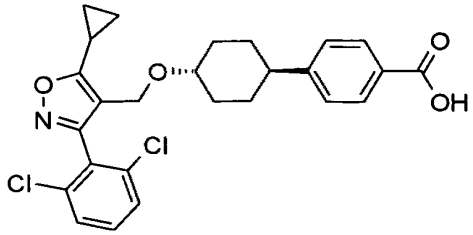
o una sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico



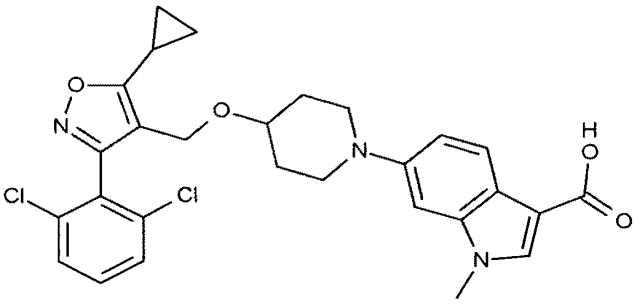
o una sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico



o una sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indolo-3-carboxílico



o una sal o enantiómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un vehículo, diluyente o excipiente.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en terapia.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de dislipidemia y enfermedades relacionadas.