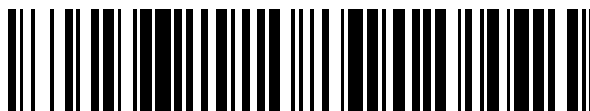


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 031**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2007 E 07763142 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.01.2014 EP 1984360**

54 Título: **Compuestos y procedimientos para modular receptores FX**

30 Prioridad:

03.02.2006 US 765407 P

30.06.2006 US 806310 P

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

31.03.2014

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**BELL, MICHAEL GREGORY;
GENIN, MICHAEL JAMES;
LANDER, PETER AMBROSE;
STELZER, LINDSAY SCOTT;
DOTI, ROBERT ANTHONY;
AGEJAS-CHICHARRO, FRANCISCO JAVIER;
BUENO MELENDO, ANA BELEN;
MANNINEN, PETER RUDOLPH;
OCHOADA, JASON MATTHEW;
SHEN, QUANRONG;
WARSHAWSKY, ALAN M.;
MA, TIANWEI y
STITES, RYAN EDWARD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 452 031 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).

DESCRIPCION

Compuestos y procedimientos para modular receptores FX

Campo de la invención

La presente invención se refiere a los campos de química orgánica medicinal, farmacología y medicina.

5 Antecedentes de la invención

La dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipidemia, por ejemplo aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, ictus, etc..., son causas principales de muerte, morbilidad y pérdida económica. Se sabe que los lípidos plasmáticos, especialmente fracciones de colesterol, tienen un papel significativo en la salud cardiovascular. La modulación favorable de lípidos plasmáticos, tales como, triglicéridos, colesterol HDL y colesterol LDL es deseable.

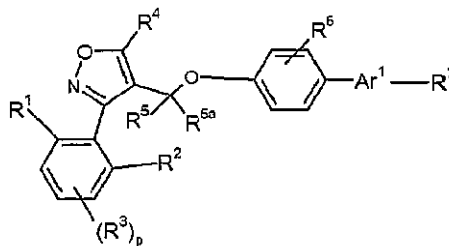
10 La solicitud internacional WO 03/015771 A1 desvela determinados isoxazoles para uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor FXR NR1H4. La solicitud internacional WO 00/37077 desvela determinados isoxazoles que se unen al receptor farnesoide X (FXR). La solicitud internacional WO 2004/048349 A1 desvela compuestos útiles como agonistas del receptor farnesoide X. La solicitud internacional WO 98/282695 desvela composiciones útiles como inhibidores del factor Xa.

15 Los receptores de hormonas nucleares, FXR, regulan el metabolismo del colesterol y HDL en plasma. Por tanto, compuestos que modulen los FXR mejorarían el perfil de regulación de lípidos, particularmente niveles de HDL aumentados. Dichos compuestos son deseables y serían útiles para el tratamiento de trastornos caracterizados por o resultantes de un perfil lipídico no deseable incluyendo dislipidemia, aterosclerosis, diabetes y enfermedades relacionadas. La presente invención proporciona nuevos, selectivos y fuertes agonistas de FXR para la regulación

20 beneficiosa de perfiles lipídicos incluyendo la elevación de niveles de HDL.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula



p es 0 o 1;

25 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , -haloalcoxi C_1-C_6 , halo, $-SR^{11}$ y $-S$ -haloalquilo C_1-C_3 ;

cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -alcoxi C_1-C_6 , -haloalcoxi C_1-C_6 y halo;

30 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 , -cicloalquilo C_3-C_8 , -alquicicloalquilo C_4-C_8 , -alcoxi C_1-C_6 y -haloalcoxi C_1-C_6 ;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo C_1-C_3 ;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 , -haloalquilo C_1-C_6 y halo;

35 Ar^1 se selecciona entre el grupo que consiste en indolilo, piridinilo, tienilo, benzotienilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisoxazolilo, benzofuranilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , -alquil $C_1-C_4-O_2$ -alquilo C_1-C_2 , -alquil C_1-C_4-S -alquilo C_1-C_2 , -alquil $C_1-C_4-NR^{10}R^{11}$, fenilo, -alquil C_1-C_4-O -alquilo C_1-C_4 y $-NHC(O)R^{10}$;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2COOR^{10}$, $-COOR^{10}$, $-CONR^{11}R^{11}$, $-C(O)NHSO_2$ -alquilo C_1-C_4 , $-C(O)NHSO_2R^{12}$, oxadiazolefona y oxadiazolona;

40 cada R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C_1-C_4 y fenilo;

cada R^{11} es independientemente hidrógeno o -alquilo C_1-C_6 ;

R^{12} es -alquilo C_1-C_6 o fenilo opcionalmente sustituido con -alquilo C_1-C_3 , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Los compuestos de la invención son moduladores de los FXR. Como tales, los compuestos de la invención son útiles para modificar ventajosamente perfiles lipídicos, incluyendo pero sin limitación, disminución de colesterol total, disminución de colesterol LDL, disminución de niveles de colesterol VLDL, elevación de niveles de HDL, disminución de niveles de triglicéridos y sensibilizar ventajosamente los efectos de la insulina. Por tanto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de afecciones mediadas por FXR

tales como dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipidemia.

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

5 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento. La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones mediadas por FXR descritas en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

10 Los términos "modulación" y "modulador", como se usan en el presente documento, se refieren a regulación beneficiosa de genes y procesos enzimáticos que dan como resultado o son el resultado de agonismo del receptor FXR. El FXR modula genes clave en rutas metabólicas múltiples, incluyendo el metabolismo del colesterol, triglicéridos, ácidos biliares y glucosa.

15 El término "dislipidemia", como se usa en el presente documento, se refiere a anomalías en, o a cantidades anómalas de, lípidos y lipoproteínas en la sangre y a las patologías resultantes, producidas por, agravadas por, o adjuntas a dichas anomalías (véase, Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29ª edición, W.B Saunders publishing Company, Nueva Cork, NY). Las patologías incluidas en la definición de dislipidemia, como se usa en el presente documento, incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceremia, HDL plasmática baja, LDL plasmática alta, VLDL plasmática alta, colestasis hepática e hipercolesterolemia.

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

25 Como se usa en el presente documento, el término "paciente" incluye seres humanos y animales, tales como animales de compañía (perros y gatos y similar) y animales de producción.

Los términos "tratamiento" "tratar" y "tratando" incluyen inhibir, mejorar, detener, retrasar e invertir el avance de, o reducir la gravedad de, síntomas patológicos de dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipidemia.

30 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 que un prescriptor cualificado determina que es suficiente tomada según las instrucciones, para tratar una afección, o efectos perjudiciales de la misma descritos en el presente documento.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento como un adjetivo y significa sustancialmente no perjudicial para el paciente destinatario.

35 El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento como un adjetivo y significa sustancialmente no nocivo para el paciente que lo recibe.

La expresión "alquilo C₁-C₆" (por ejemplo, -alquilo C₁-C₂, -alquilo C₁-C₃, -alquilo C₁-C₄, -alquilo C₁-C₅, etc) representa un resto hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 (o según se indique) átomos de carbono, incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo. Un grupo alquilo opcionalmente sustituido es divalente cuando está conectado al sustrato o estructura principal de la molécula.

40 La expresión "cicloalquilo C₃-C₈" o expresiones similares, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (o según se indique), incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

45 La expresión "alquilocicloalquilo C₄-C₈" (dependiendo del número indicado de átomos de carbono) como se usa en el presente documento, se refiere a la combinación de un grupo alquilo y un cicloalquilo, de manera que el número total de átomos de carbono es de 4 a 8, o según se indique, y todo el grupo está enlazado al sustrato mediante la porción alquilo. Por ejemplo, alquilocicloalquilo C₄-C₈ incluye anillos cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₇) enlazados a al menos un átomo de carbono, de manera que el número total de átomos de carbono es uno cualquiera de 4 a 8 como en, por ejemplo, -CH₂ciclopropilo.

La expresión "halo" se refiere a halógenos, incluyendo yodo, cloro, bromo y flúor.

50 La expresión "haloalquilo C₁-C₆" (por ejemplo, haloalquilo C₁-C₃) se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ (o según se indique) sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno, según se indique o sea químicamente adecuado. Los Ejemplos de haloalquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a trifluorometilo, cloroetilo y 2-cloropropilo.

Un grupo "alcoxi C₁-C₆" (por ejemplo, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₂-C₆, etc) es un resto alquilo C₁-C₆ (o según se indique) conectado a través de un engarce oxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-OMe),

etoxi (-OEt), propoxi (-OPr), isopropoxi (-OiPr), butoxi (-OBu), etc.

La expresión "haloalcoxi C₁-C₆" (por ejemplo, haloalcoxi C₁-C₃) abarca alcoxi C₁-C₆, en el que uno o más de los hidrógenos se han reemplazado por halógenos. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-haloetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, hasta a, e incluyendo, grupos similares que tienen el número indicado de átomos de carbono.

Un compuesto de la invención según se ilustra mediante la invención, puede aparecer en forma de uno cualquiera de sus isómeros, siendo todos ellos objeto de la invención. Determinados compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales, y por tanto, pueden existir en formas ópticamente activa. Todos estos isómeros, así como las mezclas de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención. Si se desea un estereoisómero en particular, puede prepararse por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Realizaciones preferidas de la invención

Preferentemente, p es 0 o 1. Más preferentemente, p es 0.

Preferentemente, cada uno de R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₃, -haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ -, haloalcoxi C₁-C₃-, -S-alquilo C₁-C₃, -S-haloalquilo C₁-C₃, y halo. Se seleccionan grupos R¹ y R² más preferidos entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, trifluorometilo, tiotrifluorometilo y trifluorometoxi.

Un grupo R³ preferido se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, -haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ -, haloalcoxi C₁-C₃- y halo. Se prefiere más un grupo R³ seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometoxi, tiotrifluorometilo y trifluorometilo. Mas preferentemente, R³ está ausente (p es 0).

Preferentemente, R⁴ se selecciona entre H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo y metilciclopropilo. Más preferentemente, R⁴ es isopropilo o ciclopropilo.

Preferentemente, R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y etilo. Más preferentemente, R⁵ y R^{5a} son ambos hidrógeno.

Un grupo R⁶ preferido se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y alquilo C₁-C₃. Más preferentemente, R⁶ es hidrógeno o metilo.

Un grupo Ar¹ preferido se selecciona entre el grupo que consiste en indolilo opcionalmente sustituido, tienilo, piridinilo, benzotienilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzisoxazolilo, benzofuranilo y tiazolilo, cada uno unido a la cadena del compuesto de la invención en cualquier átomo de carbono disponible. Más preferentemente, Ar¹ es indolilo, tienilo, benzotienilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C₁-C₅, -alquil C₁-C₃-SO₂-alquilo C₁-C₃, -alquil C₁-C₃-O-alquilo C₁-C₃, -alquil C₁-C₃-S-alquilo C₁-C₃, -alquil C₁-C₃-NH(alquilo C₁-C₃), -alquil C₁-C₃-N(alquilo C₁-C₃)₂, fenilo y -NHC(O)alquilo C₁-C₃, en los que dicha sustitución puede estar en un carbono y/o nitrógeno. Más preferentemente, Ar¹ está sustituido una vez en el átomo de nitrógeno de un grupo que contiene nitrógeno.

Un sustituyente R⁷ preferido se selecciona entre el grupo que consiste en -COOH, -C(O)NHSO₂-alquilo C₁-C₃, -C(O)NHSO₂fenilo, -C(O)NHSO₂feniloCH₃ y -COOCH₃. Un grupo R⁷ más preferido es -COOH.

Cada R¹⁰ es preferentemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₆.

Cada R¹¹ es preferentemente alquilo C₁-C₆.

R¹² es preferentemente fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₃.

También se prefiere un compuesto de la invención, en el que:

p es 0 o 1;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CF₃ y -OCF₃,

R³ es flúor, cloro, CF₃, SCF₃ o OCF₃;

R⁴ es H, isopropilo o ciclopropilo;

cada uno de R⁵ y R^{5a} se selecciona independientemente entre H o metilo;

Ar¹ es indolilo, piridinilo, tienilo, tiazolilo y benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, CF₃, -CH₂CH₂SCH₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂ y fenilo;

R⁶ es hidrógeno o metilo;

R⁷ es -COOH, -COO-alquilo C₁-C₂, -CONHSO₂alquilo C₁-C₄, -CONHSO₂fenilo, CONHSO₂fenilmetilo, oxadiazolona y tiadiazolona;

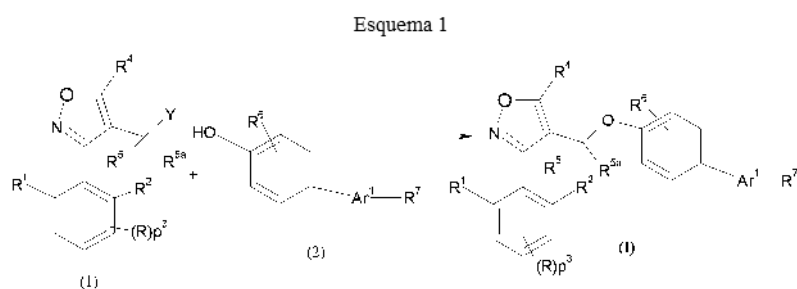
cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

Se prefiere más un compuesto de la invención en el que cada p es 0; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, trifluorometilo y trifluorometoxi; R^4 es isopropilo o ciclopropilo; R^5 y R^{5a} son ambos hidrógeno; R^6 es hidrógeno, metilo, etilo o cloro; Ar^1 es tienilo, benzotienilo, indolilo o tiazolilo, cada uno enlazado en cualquier átomo de carbono disponible y cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, ciclopropilo, $-CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2SCH_2$, $-CH_2CH_2OCH_2$ y fenilo; y R^7 es $-COOH$ o $-COOMe$.

Se prefieren especialmente los compuestos de la invención ilustrados en el presente documento.

Los compuestos de la invención (fórmula I) pueden prepararse por una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica y por los que se desvelan más adelante. Los productos de cada etapa en el Esquema siguiente pueden recuperarse por procedimientos convencionales, incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración y cristalización. En el esquema de más adelante, todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son como se han definido previamente y los reactivos adecuados son bien conocidos y apreciados en la técnica.



El Esquema 1 representa la reacción de un compuesto adecuado de fórmula (1) con un compuesto adecuado de la fórmula (2) para dar un compuesto de fórmula (I). La reacción del Esquema 1 puede realizarse mediante al menos dos variantes que se desvelan más adelante.

En la primera variante, un compuesto adecuado de fórmula (1) es uno en el que R^1 , R^2 , R^3 , p, R^4 , R^5 y R^{5a} se han definido para la fórmula I, e Y es $-OH$ y un compuesto adecuado de la fórmula (2) es uno en el que R^6 , R^7 y Ar^1 son como se han definido en la fórmula (I) o un grupo que da lugar a R^7 , como se ha definido en la fórmula (I), por ejemplo, mediante formación de un éster, amida, sulfonamida o ácido.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (1) se hizo reaccionar con un compuesto de la fórmula (2) en una reacción de Mitsunobu, usando un reactivo diazo adecuado, tal como DEAD o ADDP y un reactivo de fosfina adecuado, tal como trifenilfosfina o tributilfosfina. Dichas reacciones se realizaron en un disolvente adecuado, tal como tolueno, tetrahidrofurano y similares. Generalmente, las reacciones se realizaron a temperaturas de aproximadamente $0^\circ C$ a $50^\circ C$. La estequiometría típica para esta reacción, basada en el compuesto de fórmula (1) es aproximadamente 1 a 2 equivalentes de un compuesto de la fórmula (2) y aproximadamente de 1 a 2 equivalentes de cada uno de los reactivos diazo y fosfino.

En la segunda variante, un compuesto adecuado de la fórmula (1), en la que R^1 , R^2 , R^3 , p, R^4 , R^5 y R^{5a} se han definido para la fórmula I e Y es un grupo saliente y un compuesto adecuado de la fórmula (2) es como se ha definido anteriormente, se hicieron reaccionar para formar el compuesto de la fórmula (I) con las protecciones y/o desprotecciones adecuadas u otras etapas de procesado conocidas para un experto en la materia o descritas en el presente documento. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen haluros, particularmente cloro, bromo y yodo; y ésteres de sulfonato, tal como brosil, tosilo, metanosulfonilo y trifluorometanosulfonilo.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (1) se hizo reaccionar con un compuesto de la fórmula (2) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, piridina o metiletil cetona. Como se apreciará fácilmente, un exceso de una base adecuada se usa habitualmente en la reacción, incluyendo hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, bicarbonato sódico, trietilamina, diisopropilamina. Dichas reacciones se realizan generalmente a temperaturas de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del disolvente seleccionados y típicamente, se usan de aproximadamente 1 a 2 equivalentes del compuesto de la fórmula (2).

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es un éster, pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I), en la que R^7 es un ácido, por procedimientos bien conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, hidrólisis de alquil ésteres simples en disolventes adecuados, tales como mezclas de THF, metanol, etanol y agua a temperaturas de aproximadamente $25-100^\circ C$ con bases adecuadas (NaOH, LiOH). En una modificación de este procedimiento de hidrólisis, las microondas pueden usarse como una fuente de energía/calor, especialmente, cuando el éster está impedido etéricamente. Por ejemplo, es útil un microondas de laboratorio que utilice los ajustes de energía

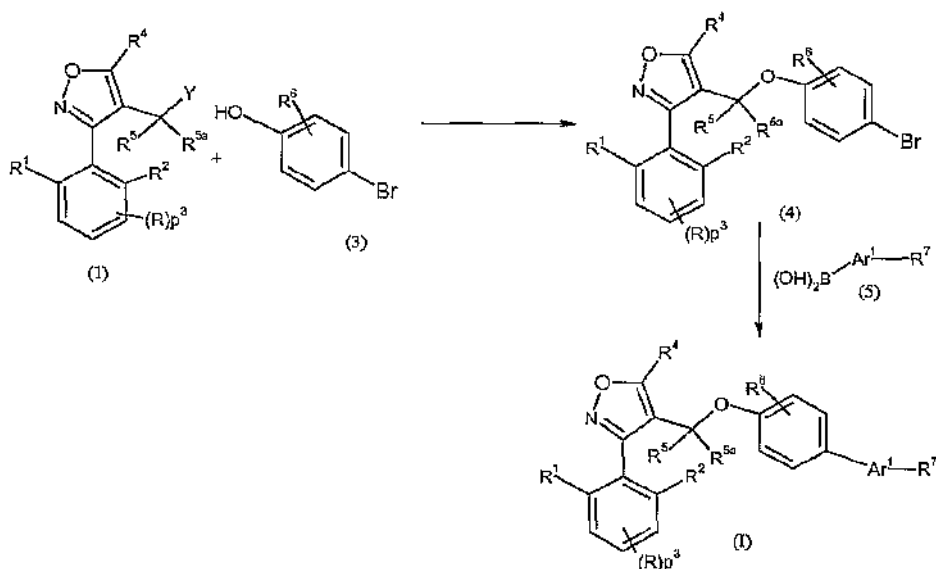
más bajos a aproximadamente 125 °C durante aproximadamente 20 minutos en las mezclas de disolventes descritas anteriormente. Cuando R⁷ es un t-butil éster, el ácido puede formarse en condiciones ácidas bien conocidas para los expertos en la materia.

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula (I), en la que R⁷ es un ácido carboxílico pueden convertirse en compuestos de la fórmula (I), en la que R⁷ es una amida o sulfonamida, por procedimientos de acoplamiento bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), en la que R⁷ es un ácido, se hace reaccionar con un compuesto de amina sulfonamida, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como dicitohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y, opcionalmente, N,N-dimetilaminopiridina y/o una base de amina, tal como trietilamina o diisopropiltilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF o THF. Dichas reacciones se realizan generalmente a temperaturas de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 60 - 80 °C.

En una etapa adicional, se forma una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la fórmula (I). La formación de dichas sales es bien conocida y apreciada en la técnica.

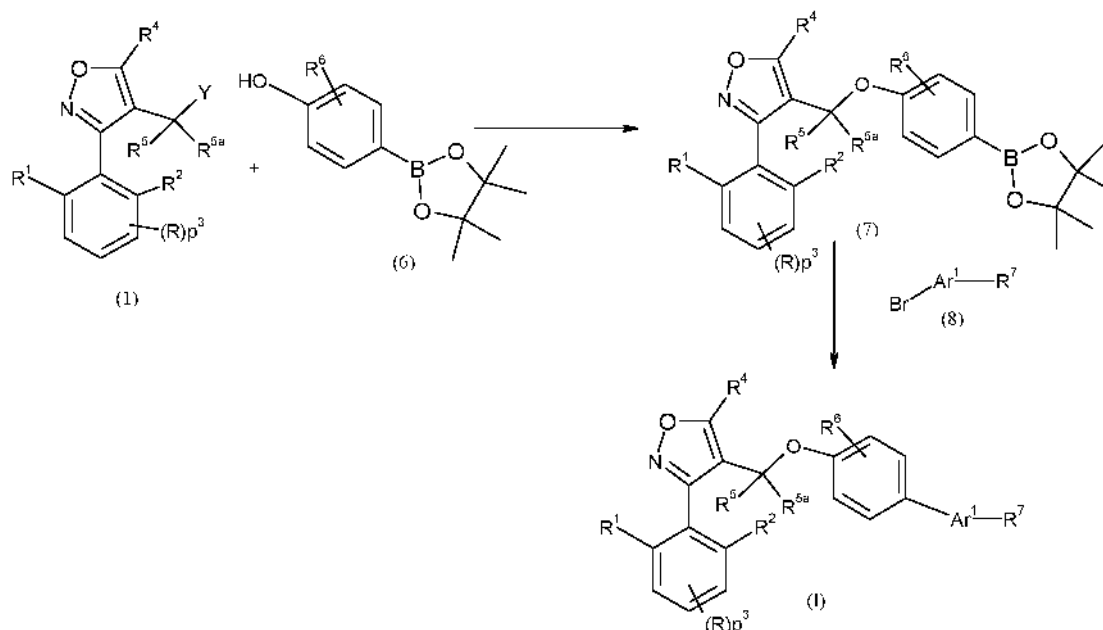
Como se apreciará fácilmente, pueden prepararse fácilmente compuestos de fórmula (1) y (2) por procedimientos que son bien conocidos y están bien establecidos en la técnica, incluyendo métodos y procedimientos similares a los que se describen en el presente documento. Por ejemplo, se preparan compuestos de la fórmula (1) mediante la reacción de benzaldehídos opcionalmente sustituidos con hidroxilamina, seguido de cloración con un agente de cloración adecuado, tal como N-clorosuccinimida, para proporcionar cloroximas (véase, por ejemplo J. Med. Chem. 2000, 43 (16), 2971-2974). La reacción de cloroximas y un β-cetoéster adecuado en condiciones básicas con una base adecuada, tal como trietilamina o metóxido sódico, da los penúltimos ésteres de isoxazol. Los ésteres pueden reducirse para dar los compuestos de alcohol de la fórmula (1) con procedimientos bien conocidos (por ejemplo, DIBAL-H, LAH) y posteriormente convertirse en un grupo saliente. Los compuestos de fórmula (2) se preparan mediante reacciones de formación de enlace carbono-carbono/acoplamiento. También, se reconocerá que las etapas requeridas para preparar un compuesto de la fórmula (I) pueden realizarse en cualquier orden. Por ejemplo, incluyendo la reacción de un compuesto parcial de la fórmula (2) con un compuesto de la fórmula (1), de manera que la última reacción realizada de formación de enlace carbono-carbono/acoplamiento proporcione un compuesto de la fórmula I. Más específicamente, un compuesto de la fórmula (3) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula (1) como se ha descrito anteriormente para proporcionar compuestos de la fórmula (4) que puede convertirse en compuestos de la fórmula (I) mediante reacciones de formación de enlace carbono-carbono con compuestos de fórmula (5) (Esquema 2).

Esquema 2



Alternativamente, la secuencia de reacciones puede ajustarse para preparar compuestos de la fórmula (I). Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 3, los compuestos de fórmula (6) pueden hacerse reaccionar con compuestos de fórmula (1) para proporcionar compuestos de la fórmula (7). Las reacciones de acoplamiento carbono-carbono entre compuestos de fórmula (7) y compuestos de fórmula (8) proporcionan compuestos de la fórmula (I).

Esquema 3



Como se apreciará fácilmente, las etapas para preparar los compuestos de la invención dependen del compuesto en particular que se esté sintetizando, el compuesto de partida y la labilidad relativa de los restos sustituidos. También se contemplan diversas etapas de protección y desprotección según puedan requerirse o ser beneficiosas durante la realización de las reacciones anteriores. La selección y uso de grupos protectores adecuados es bien conocida y apreciada en la técnica (véase, por ejemplo, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Determinados compuestos de la invención existen en formas sólidas amorfas o cristalinas. Un compuesto de la invención también puede existir en múltiples formas cristalinas, en las que una o más de las formas cristalinas se prefieren sobre las otras debido a que tienen 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. Por ejemplo, se ha descubierto que el compuesto del ejemplo 101 existe en dos formas (formas I y II).

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos y preparaciones descritas en el presente documento. Estos ejemplos y preparaciones son únicamente ilustrativos. Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales a menos que se designe lo contrario. Toda cromatografía se realizó usando gel de sílice, a menos que se indique lo contrario.

Ensayos

Los siguientes protocolos y resultados de ensayo demuestran la utilidad y la eficacia *in vitro* e *in vivo* de los compuestos de la presente invención y se proporcionan con fines ilustrativos.

Ensayo de reclutamiento de cofactor FXR-SRC-1

Los compuestos se ensayaron en curvas de respuesta a concentración mediante un ensayo de reclutamiento de cofactor FXR-SRC-1 utilizando la tecnología de exploración Alpha (*Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay*, Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminescente Amplificado) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Perkin Elmer). En resumen, el dominio de unión a ligando de FXR humano marcado con 6-HIS purificado (aminoácidos 242-472), el dominio de interacción con el receptor nuclear SRC-1 humano marcado con GST purificado (aminoácidos 220-394), perlas donantes queladas con níquel (Perkin Elmer) y perlas aceptoras de anticuerpos anti-GST (Perkin Elmer) se mezclaron a la vez y se dividieron en alícuotas 12 μ l por pocillo en placas de 384 pocillos. Los compuestos se añadieron en 3 μ l por pocillo para un volumen de ensayo total de 15 μ l y se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 4 horas. Después de la incubación, los compuestos que se unen a FXR e inducen la interacción entre el FXR y SRC-1 acercarán a los dos tipos de perlas generando luminiscencia que se cuantifica usando un instrumento Packard Fusion. Se calculan los valores CE_{50} de cada compuesto ensayado. Se descubre que los compuestos de la invención son eficaces en el ensayo de interacción SRC-1 FXR con un valor CE_{50} de aproximadamente 365-3000 nM. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 7 presentó un valor CE_{50} de 1300 nM.

Modulación lipídica en suero de LDLR -/-

Se adquirieron ratones LDLR-/- en los Laboratorios Jackson (número de serie 002207, Bar Harbor, Maine, Estados Unidos). Los animales se aclimataron durante una semana antes de iniciar el estudio. Los ratones se instalaron individualmente en jaulas de policarbonato con filtros en la parte superior se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas (iluminación a las 6:00 AM) a 21 °C. Se les proporcionó agua desionizada a voluntad y se mantuvieron durante dos semanas con una dieta TD 88137 'dieta western' (grasa 42 %, colesterol 0,15 %, Harlan Teklad) a voluntad. Se optimizaron grupos de cinco ratones macho LDLR-/- de diez semanas de vida en función de los niveles de triglicéridos y colesterol en suero. Durante siete días los grupos recibieron dosis diarias por sonda oral de diversas dosis del compuesto de ensayo. Al final del periodo de dosificación de siete días, se extrajo sangre a través de un corte en la cola, para realizar una evaluación química clínica. Se midieron los triglicéridos, la glucosa y el colesterol total en suero utilizando reactivos y aparatos convencionales de química clínica (Roche Diagnostic, Indianápolis, IN, USA). Los ratones se sacrificaron por asfixia en una cámara de CO₂. Se realizó punción cardiaca para extraer muestras de sangre para análisis FPLC en suero. Las muestras de suero del ensayo se agruparon para determinar los valores de la fracción de lipoproteínas del colesterol (VLDL, LDL, HDL) por separación en una columna de exclusión por tamaño (Superose® 6HR, Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia) con determinación de colesterol en línea.

En este ensayo, los compuestos ensayados de la invención redujeron el colesterol total hasta un 80 % y los triglicéridos hasta un 90 % cuando se administraron a 10 mg/kg. Más específicamente el compuesto del Ejemplo 7 disminuyó el colesterol total un 63 % y los triglicéridos un 61 % cuando se administró a 10 mg/kg.

La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención se determinará, por supuesto, en función de las circunstancias particulares entorno el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado en el que se encuentre el paciente, y la afección patológica que vaya a tratarse. Una dosis diaria típica contendrá un nivel de dosificación no tóxico de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg/día de un compuesto de la presente invención. Las dosis diarias preferidas generalmente serán de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg/día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante diversas vías incluyendo la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Estos compuestos se formulan preferentemente antes de la administración. La selección de una dosis y vía de administración apropiada la decidirá el médico tratante. Por tanto, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente la forma y vía de administración adecuadas dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, del trastorno o afección que vaya a tratarse, de la fase del trastorno o afección y de otras circunstancias importantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Co. (1990)). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse a estas diversas vías y pueden administrarse al paciente, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, sellos, papeles, pastillas para chupar, obleas, elixires, pomadas, parches transdérmicos, aerosoles, inhalantes, supositorios, soluciones y suspensiones.

Los principios activos totales en dicha composición comprenden del 0,1 % al 99,9 % en peso de la formulación.

Los compuestos de la invención pueden formularse como elixires o soluciones para administración oral conveniente o como soluciones apropiadas para administración parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa. Adicionalmente, los compuestos pueden formularse como formas de dosificación de liberación sostenida. Las formulaciones pueden constituirse de tal manera que liberen el principio activo solamente o preferentemente en una localización fisiológica particular, posiblemente durante un periodo de tiempo. Pueden fabricarse revestimientos, envolturas y matrices de protección, a partir de, por ejemplo, sustancias poliméricas o ceras.

Preparaciones y ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen de acuerdo con Aldrichimica Acta, Vol. 17, N° 1, 1984. Otras abreviaturas se definen de la siguiente manera. "ACN" es acetonitrilo; "AcOH" es ácido acético; "MeOH" es metanol; "EtOH" es etanol; "EtOAc" es acetato de etilo; "ADDP" es 1,1-(Azodicarbonil)dipiperidina; "DEAD" es azodicarboxilato de dietilo; "TBME" es t-butilmetiléter; "(OAc)" es acetato; "DMSO-d₆" es dimetilsulfóxido deuterado; "PCy₃" es triciclohexil fosfina, "dba" es dibencilidenoacetona; "NaOEt" es etóxido sódico.

Todos los compuestos se nombraron usando ChemDraw Ultra 7,0, disponible de CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA.

Preparación 1

3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbinol

El compuesto del título se preparó como se describe en J. Med. Chem. 2000, 43 (16), 2971-2974.

Preparación 2

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

Etapa 1

Oxima de 2,6-dicloro-benzaldehído

10 Se añadió 2,6-diclorobenzaldehído (7,0 g, 40 mmol) a 10 ml de agua y 30 ml de metanol. Se disolvió hidróxido sódico (4,0 g, 100 mmol) se disolvió lentamente en 8 ml de agua. La solución de hidróxido sódico se añadió a la solución de benzaldehído. La reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción puede repartirse 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 para producir el compuesto del título.

Etapa 2

2,6 Dicloro-benzaldehído cloroxima

15 A una solución de 2,6-dicloro-benzaldehído (7,6 g, 40 mmol) en DMF (56 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (5,9 g, 44,0 mmol), seguido de una cantidad catalítica de gas de HCl. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción puede repartirse éter y agua. Las fase 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 para producir el producto en bruto. El producto en bruto se sometió a cromatografía usando un gradiente acetato de etilo al 10 % en hexanos a acetato de etilo 15% en hexanos para producir el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (b, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H).

20

Etapa 3

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

25 Se combinó éster metílico del ácido 3-ciclopropil-3-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-cloroxima (0,88 g, 3,9 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, usando un gradiente de acetato de etilo al 1% en hexanos a acetato de etilo al 10% en hexanos para producir el compuesto del título (0,80 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

30 Etapa 4

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

35 A una solución a 0 °C de éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (0,80 g, 2,6 mmol) en THF (8 ml) se le añadió una solución 1 M de DIBAL en tolueno (5,66 ml). La reacción se agitó durante una hora. Una solución 1 M de DIBAL en tolueno (5,66 ml) se añadió y la reacción se agitó durante una hora más. La reacción se detuvo con metanol y se acidificó con una solución acuosa de HCl (1 M). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (0,68 g, 93 %). EN/EM m/e 284,0 (M+1).

La siguiente lista de compuestos se preparó esencialmente como se en la síntesis de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol.

40 Preparación 2A: [5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)-isoxazol-4-il]-metanol (0,2 g, 99 %), utilizando 2-trifluorometoxi-benzaldehído, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 2B: [5-Ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol, utilizando 2-fluoro-6-trifluorometil-benzaldehído, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 1,10 (m, 2H);
 45 Preparación 2C: [5-Isopropil-3-(2-isopropil-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol, utilizando 2-isopropil-benzaldehído, EN/EM m/e 260,0 (M+1), 258,0 (M-1).

Preparación 3

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

5 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 para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

Preparación 4

4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol

10 Una solución de 5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (0,203 g, 0,674 mmol) o tribromuro de fósforo (0,094 g, 1,35 mmol) en diclorometano (2 ml) se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción puede repartirse entre agua y diclorometano. Las fases orgánicas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título.

Preparación 5

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

15 A una solución a 0 °C 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 mezcla de reacción se inactivó con un tampón de pH 7 y se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,124 g, 82%). RMN ^1H (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).

20

Preparación 6

Éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico

Etapa 1

25 A una mezcla de ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico (912 mg, 6 mmol), éster metílico del ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (1,1 g, 5 mmol) y K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (5 ml) se le burbujeó N_2 durante 15 minutos, seguido de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (289 mg, 0,25 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C en una atmósfera de N_2 durante una noche y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas, eluyendo con EtOAc. El filtrado orgánico se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-15% en hexanos) para dar éster metílico del ácido

30 5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (540 mg, 39%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 2,8, J = 8,4 Hz), 4,79 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Etapa 2

35 A una solución de éster metílico del ácido 5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (540 mg, 2 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0 °C se le añadió BBr_3 en diclorometano (1 N, 5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al en hexanos) para dar éster metílico del ácido

40 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (420 mg, 82%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,62 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,79 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

La siguiente lista de compuestos se preparó esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico.

45 Preparación 6A: Éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico y ácido 4-metoxifenilborónico, RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,87 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,81 (s, 3H).

Preparación 6B: Éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico y ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico, RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9,71 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 2,6, J = 8,4 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

50 Preparación 6C: Éster metílico del ácido 5-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico, utilizando 4-bromo-3-cloro-fenol y ácido 5-metoxicarbonil-tiofeno-2-borónico, RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,33 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,82 (s, 3H).

Preparación 6D: Éster metílico del ácido 5-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico, utilizando éster

metílico del ácido 5-bromo-4-metil-tiopeno-2-carboxílico y ácido 4-metoxi-2-cloro-fenilborónico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 2,6, 8,4 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

5 Preparación 6E: Éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico y ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,0 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,50 (s, 3H).

Preparación 6F: Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-tiazol-5-carboxílico, utilizando éster etílico del ácido 2-bromo-tiazol-5-carboxílico y ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,44 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,33 (c, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

10 Preparación 6G: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-nicotínico, utilizando éster metílico del ácido 6-cloro-nicotínico y ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,65 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,27 (dd, 1H, J = 2,2, J = 8,4 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 0,9, J = 8,4 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Preparación 7

15 Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Etapa A

Una mezcla de 4-metoxi-tiobenzamida (5 g, 30 mmol) y éster etílico del ácido 2-cloro-3-oxo-butílico (4,6 ml, 33 mmol) en etanol, se agitó a reflujo durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se trituró con éter para dar éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo (5,8 g, 70%).
20 CL-EN/EM m/e 278 (M+1).

Etapa B

A una solución a -80 °C de éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (550 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) se le añadió BBr₃ (5 ml, solución 1 M en diclorometano). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N. La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (EtOAc del 0 al 30% en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (500 mg, 95%).
25 CL-EN/EM m/e 264 (M+1), RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,27 (c, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,29 (t, 3H).

Preparación 8

30 3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol

Una mezcla de triciclohexilfosfina (525 mg, 1,87 mmol), paladio bis(dibencilidina)acetona (460 mg, 0,801 mmol) y dioxano (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante media hora. A la mezcla de reacción se le añadió 4-bromo-3-metil-fenol (5,00 g, 26,7 mmol), pinacolborano (7,45 g, 40,1 mmol) y acetato potásico (3,93 g, 40,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua. La mezcla acuosa resultante se extrajo varias veces con éter. Las fracciones de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente: MeOH del 0 al 2%/CH₂Cl₂) para dar el compuesto del título (1,6 g, 47%). Se realizó una segunda purificación de las fracciones impuras para proporcionar 2,76 g más del compuesto del título durante un total de 4,36 g (70%).
35 EN/EM m/e 233,3 (M-1).

40 Preparación 9

Éster etílico del ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)-acético

A una solución de ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)-acético (683 mg, 2,69 mmol) en metanol (6 ml) se le añadió (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M en hexanos, aproximadamente 6 ml) durante dos minutos a temperatura ambiente. La mezcla de color amarillo se concentró. El residuo se recogió en metanol y se concentró varias veces para dar el compuesto del título (710 mg, 99%).
45 EN/EM m/e 266,2 (M-2).

La siguiente lista de compuestos se preparó esencialmente como se ha descrito en la preparación de éster metílico del ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)-acético.

Preparación 9A: Éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico, utilizando ácido 6-bromoindol-3-carboxílico, EN/EM m/e 256,0 (M+2);

50 Preparación 9B: Éster metílico del ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico, utilizando ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico;

Preparación 9C: Éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, utilizando ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, EN/EM m/e 270,0 (M+2);

Preparación 9D: Éster metílico del ácido 5-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, utilizando ácido

5-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,93 (s, 3H);

Preparación 9E: Éster metílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, utilizando ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,92 (s, 3H).

Preparación 10

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

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,787 mmol), carbonato potásico (100 mg, 0,394 mmol) y DMF (1 ml) se agitó a temperatura ambiente y se añadió yodometano (30 ml, 0,47 mmol). Después de 1,5 horas, se le añadió más cantidad de yodometano (10 µl) y la reacción se agitó durante 30 minutos, se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró a alto vacío, se diluyó con acetato de etilo, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (105 mg, 99%). EN/EM m/e 270,0 (M+2).

La siguiente lista de compuestos se preparó esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico.

Preparación 10A: Éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, EN/EM m/e 270,0 (M+2);

Preparación 10B: Éster metílico del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico y bromuro de isopropilo, se preparó el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,55 (d, 6H);

Preparación 10C: Éster metílico del ácido 6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico. EN/EM m/e 238,0 (M+ 1).

Preparación 11

Éster metílico del ácido 6-bromo-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico

Se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 87 mg, 2,2 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (500 mg, 1,97 mmol) en DMF (5 ml), a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (222 µl, 2,36 mmol). Después de una hora, se añadió hidruro sódico (20 mg). Treinta minutos después, se añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (60 µl). La mezcla se calentó a 60 °C durante una hora. La mezcla fría se inactivó con una pequeña cantidad de agua y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gradiente: acetato de etilo del 10 al 60% /heptano), seguido de purificación mediante cromatografía radial (gradiente: MeOH del 0 al 1%/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título (386 mg, 63%). EN/EM m/e 314,0 (M+2).

La siguiente lista de compuestos se preparó esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 6-bromo-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico.

Preparación 11A: Éster metílico del ácido 6-bromo-1-butil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico y 1-bromobutano, EN/EM m/e 311,9 (M+1);

Preparación 11B: Éster metílico del ácido 6-bromo-1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico y 1-cloro-2-metilsulfanil-etano, EN/EM m/e 329,9 (M+1).

Preparación 12

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

A una mezcla a temperatura ambiente de éster metílico del ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (100 mg, 0,394 mmol), carbonato potásico (163 mg, 1,18 mmol) y DMF se le añadió yodometano (30 µl, 0,47 mmol). Después de 1,5 horas, se le 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 para dar el compuesto del título (105 mg, 99%). EN/EM m/e 270,0 (M+2).

Preparación 13

Éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó esencialmente como se ha descrito en la preparación de éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, EN/EM m/e 270,0 (M+2).

Preparación 14

Éster metílico del ácido 6-bromo-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carboxílico

Una mezcla de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (500 mg, 1,97 mmol), hidruro sódico (60% en aceite mineral, 748 mg, 31,2 mmol), yoduro sódico (295 mg, 1,96 mmol), cloruro clorhidrato de 2-dimetilaminoetilo (341 mg, 2,37 mmol) y DMF (60 ml) se calentó a 100 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtraron y los sólidos se lavaron con agua y se secaron al aire. Los sólidos se disolvieron en MeOH (200 ml) y (trimetilsilil)diazometano (solución 2,0 M en hexanos, 20 ml) se le añadió durante varios minutos. La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se concentraron a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se separó y se secó sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía radial usando MeOH al 2,5%/CH₂Cl₂, para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 30%). EN/EM m/e 327,0 (M+2).

Preparación 15

Éster metílico del ácido [5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético

Una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (287 mg, 1,22 mmol), (éster metílico del ácido 5-bromo-1H-indol-3-il)-acético (273 mg, 1,02 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio 0) (57 mg, 0,046 mmol), DMF (2,7 ml), etanol (1,34 ml) y carbonato potásico acuoso 2 M (1,34 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (6 ml) y le añadió trimetilsilil-diazometano (solución 2,0 M en hexanos, aproximadamente 4 ml) durante aproximadamente dos minutos a temperatura ambiente. La mezcla de color amarillo se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía radial eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 20 al 50 %/heptano y se cristalizó en CH₂Cl₂/heptano, para dar el compuesto del título (180 mg, 60%). EN/EM m/e 296,1 (M+1).

La siguiente lista de compuestos se preparó esencialmente como se ha descrito en la preparación de éster metílico del ácido [5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético.

- Preparación 15A: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico, (134 mg, 63%);
- Preparación 15B: Éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 5-bromo-1H-indol-2-carboxílico, EN/EM m/e 296,1 (M+1);
- Preparación 15C: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, EN/EM m/e 296,1 (M+1);
- Preparación 15D: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico, EN/EM m/e 282,1 (M+1);
- Preparación 15E: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, CL-EN/EM m/e 296,0 (M+1);
- Preparación 15F: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol, EN/EM m/e 296,1 (M+1);
- Preparación 15G: Éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 5-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, EN/EM m/e 299,1 (M+1);
- Preparación 15H: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, EN/EM m/e 297,3 (M-1);
- Preparación 15I: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico, EN/EM m/e 340,1 (M+1);
- Preparación 15J: Éster metílico del ácido 1-butil-6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1-butil-1H-indol-3-carboxílico, EM m/e 338,1 (M+1);
- Preparación 15K: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico, EN/EM m/e 324,1 (M+1);
- Preparación 15L: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-carboxílico, EN/EM m/e 354,2 (M-1);
- Preparación 15M: Éster metílico del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carboxílico, EN/EM m/e 353,1 (M+1);
- Preparación 15N: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico: compuesto con éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, utilizando una mezcla 7:3 de éster metílico del ácido éster metílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y éster metílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, EM m/z: 297,0 (M - 1).

Preparación 16

Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico

Etapa 1

Éster etílico del ácido 2-amino-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico

- 5 A una solución de éster etílico del ácido 4-metil-3-oxo-pentanoico (10 g, 63,2 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C se le añadió SO₂Cl₂ (5,64 ml, 69,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con agua (30 ml). A la fase acuosa se le añadió 1,4-dioxano (60 ml), seguido de tiourea (8,8 g, 63,2 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ajustó a pH 12 con NH₄OH conc. y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua para dar el compuesto del título (12,4 g, 92%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,72 (s, 2H), 4,14 (c, 2H), 3,76 (m, 1H), 1,21 (t, 3H), 1,11 (d, 6H).

Etapa 2

Éster etílico del ácido 2-bromo-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico

- 15 A una solución de éster etílico del ácido 2-amino-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico (4,28 g, 20 mmol) en CH₃CN (30 ml) se le añadió iso-amilnitrito (4,3 ml, 32 mmol), seguido de bromuro de cobre (8,9 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente: EtOAc del 0 al 10% en hexanos) para dar el producto del título (5 g, 90%). RMN ¹H (CDCl₃) δ 4,33 (c, 2H), 3,95 (m, 1H), 1,36 (t, 3H), 1,28 (d, 6H).

Etapa 3

- 20 Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico

- A una solución de éster etílico del ácido 2-bromo-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico (834 mg, 3 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (1,4 g, 6 mmol) y K₂CO₃ (828 mg, 6 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (30 ml/5 ml) se burbujeó con gas de nitrógeno durante 10 minutos. A esta solución se le añadió tetraquitrifenilfosfina paladio (173 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gradiente: EtOAc del 0 al 15% en hexanos) para dar el producto del título (730 mg, 80%). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,68, 6,72 (m, 2H), 4,26 (c, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,23 (d, 6H).

- 30 La siguiente lista de compuestos se preparó esencialmente como se ha descrito en la preparación de éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico.

- Preparación 16A: Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-propil-tiazol-5-carboxílico, utilizando éster etílico del ácido 2-amino-4-propil-tiazol-5-carboxílico, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 6,71, 6,75 (m, 2H), 4,28 (c, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,92 (t, 3H);
- 35 Preparación 16B: Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico, utilizando éster etílico del ácido 2-amino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico, CL-EN/EM m/e 332 (M+1), 330 (M-1), 91,2%;
- Preparación 16C: Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-fenil-tiazol-5-carboxílico, utilizando éster etílico del ácido 2-amino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 7,76, 7,79 (m, 3H), 7,44, 7,46 (m, 3H), 6,74, 6,77 (m, 2H), 4,23 (c, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,21 (t, 3H);
- 40 Preparación 16D: Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico, utilizando éster etílico del ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico, CL-EN/EM m/e 264 (M+1), 262 (M-1), 100%;
- Preparación 16E: Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico, utilizando éster etílico del ácido 2-amino-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico, CL-EN/EM m/e 292 (M+1), 290 (M-1), 95,6%.

Preparación 17

4-Bromo-benzo[d]tiofeno

- 45 Etapa 1

2-Bromo-6-fluoro-benzaldehído

- 50 Una solución de n-butilitio (2,5 M en hexanos, 2,866 l, 7,17 mol) se añadió gota a gota a una solución de diisopropilamina (745,7 g, 7,37 mol) en tetrahidrofurano (1,630 l) de manera que la temperatura se mantuvo en el intervalo de -60 a -78 °C. La suspensión resultante se agitó durante 1,5 h de -75 a -78 °C. Se añadió lentamente una solución de 1-bromo-3-fluorobenceno (1,228 Kg, 7,02 mol) en tetrahidrofurano (2,40 l) a la mezcla de reacción durante 1,5 h. Se continuó agitando durante 30 min de -70 a -71 °C. Se añadió dimetilformamida (511,3 g) durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a -15 °C y se agitó mediante la adición lenta de ácido acético (1,965 l) durante 20

min. Se añadieron TBME (5,20 l) y agua (6,25 l). La solución resultante se agitó vigorosamente y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con TBME (1,965 l) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 0,2 M (2 x 5,00 l), solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico (2 x 2,50 l) y agua (3,50 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color amarillo (1,367 Kg, 96%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,36 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,15 (t, 1H, J = 7,9 Hz).

Etapa 2

Ácido 4-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

Se añadió hidróxido potásico (415,1 g, 7,40 mol) a una solución en agitación de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (1,00 Kg, 4,93 mol) y ácido mercaptoacético (453,8 g, 4,93 mol) en dimetilformamida (5,0 l). La solución resultante se llevó y se mantuvo a reflujo (136 °C) durante 90 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar mediante la adición lenta de ácido clorhídrico (2,25 M, 5,90 l) durante 5 min. La mezcla se enfrió a 10 °C, se agitó durante 1 h y el material sólido observado se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (1,00 l) y hexanos (2,00 l) y se secó al vacío de 40 a 45 °C a peso constante para dar el compuesto del título (990,0 g, 78,2%). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 13,8 (s a, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

Etapa 3

4-Bromo-benzo[d]tiofeno

Se añadió polvo de cobre (49,8 g) a una mezcla agitada de ácido 4-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (995,5 g, 3,87 mol) y quinolina (1,99 l) y la mezcla resultante se calentó y se mantuvo a 185 a 195 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y la reacción se inactivó mediante la adición de una mezcla de hielo (5,81 Kg) y ácido clorhídrico concentrado (2,48 l). Se añadió TBME (9 l) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y se filtró. Las fases aclaradas se separaron y la fase acuosa se extrajo con TBME (1,0 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico (1 M, 2 x 5,00 l) y agua (4,0 l), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en bruto (640 g) en forma de un aceite de color pardo que se solidificó al dejar reposar durante una noche. El residuo se suspendió en metanol (500 ml, 0,5 vol) de -10 a 0 °C durante 1,5 h, el material sólido observado se recogió por filtración y se secó sobre el filtro. Los licores madre metanólicos se concentraron por evaporación rotatoria. El residuo se combinó con el material sólido aislado, se suspendió en TBME (2,0 l) y los sólidos recogidos se lavaron con TBME (660 l). Los licores madre combinados se lavaron con ácido clorhídrico (1 M, 660 ml), hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (2 x 1,0 l) y agua (4,0 l), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron por evaporación rotatoria a 40 °C para proporcionar el producto en bruto. El residuo se suspendió en metanol (1,10 l) de -10 a 0 °C durante 1 h. El sólido observado se recogió por filtración y se secó al vacío a 20 °C, para proporcionar 4-bromo-benzo[b]tiofeno en forma de un sólido blanquecino (315 g, 37%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,81 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,21 (t, 1H, J = 7,7 Hz).

Preparación 18

Ácido benzo[d]tiofeno-4-carboxílico

El compuesto del título (12,4 g, 85%) se preparó de acuerdo con J. Heterocyclic Chem. 1967, 4(4), 651-2, utilizando 4-bromo-benzo[b]tiofeno, RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,32-8,25 (m, 2H), 8,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 5,75 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 8,0 Hz).

La siguiente lista de compuestos se preparó esencialmente como se ha descrito en la preparación de ácido benzo[b]tiofeno-4-carboxílico.

Preparación 18A: Ácido benzo[d]tiofeno-6-carboxílico (112,2 g, 67%), utilizando 6-bromo-benzo[b]tiofeno;

Preparación 18B: Ácido benzo[d]tiofeno-7-carboxílico (1,05 g, 63%), utilizando 7-bromo-benzo[b]tiofeno, RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,26 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, 1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

Preparación 19

Ácido 4-carboxi-benzo[b]tiofen-2-borónico

Una solución de n-BuLi (2,5 M en hexano, 1,69 mol, 676 ml) se le añadió lentamente a -78 °C a una solución de diisopropilamina (1,69 mol, 236 ml) en 2 l de THF anhidro. La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió lentamente una solución de ácido benzo[b]tiofeno-4-carboxílico (0,8 mol, 143 g) en 2 l de THF anhidro y la mezcla se dejó alcanzar 0 °C. La reacción se enfrió a -30 °C y se le añadió lentamente el borato de triisopropilo (2 mol, 463 ml). El baño de refrigeración se retiró y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 1,3 l de HCl concentrado y 1 l de agua. La mezcla se agitó durante una noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (170,5 g, 96%). EN/EM m/e 221 (M-1).

Preparación 20

Ácido 6-carboxi-benzo[b]tiofen-2-borónico

El compuesto del título (120 g, 86%) se preparó esencialmente como se ha descrito en la preparación de ácido 4-carboxi-benzo[b]tiofen-2-borónico, utilizando ácido benzo[b]tiofeno-6-carboxílico, EN/EM m/e 221 (M-1).

5 Preparación 21

4-(4-Bromo-3-metil-fenoximetil)-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol

A una mezcla de 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbinol (6,99 mmol; 2,0 g) y 4-bromo-3-metilfenol (8,38 mmol; 1,6 g) en tolueno (100 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (10,48 mmol; 2,7 g), seguido de tri-n-butilfosfina (10,48 mmol; 2,91 ml) y la mezcla se agitó durante 4 h. El sólido se retiró por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0% en hexano a acetato de etilo al 50% en hexano para dar el compuesto del título (2,95 g, 93%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. EN/EM m/e 454 (M-1).

Preparación 22

Éster etílico del ácido benzo[d]tiofeno-5-carboxílico

15 Una solución saturada de HCl en etanol (15 ml) se añadió a ácido benzotiofeno-5-carboxílico (1 g, 5,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y se añadieron éter dietílico y bicarbonato sódico acuoso saturado al residuo. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidrido, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,0 g, 89%) en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 7,42 (d, 1H, J = 5,4 Hz), 4,42 (c, 2H, J = 6,8 Hz), 1,43 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Preparación 23

Éster metílico del ácido benzo[d]tiofeno-7-carboxílico

25 Se añadió cloruro de acetilo (14,8 mmol; 1,05 ml) a una solución de ácido benzo[b]tiofeno-7-carboxílico (4,94 mmol; 880 mg) en metanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo lavado con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (880 mg, 92%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,12 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, 0,6 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,03 (s, 3H).

30 Preparación 24

Éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo[d]tiofeno-5-carboxílico

35 Se secó carbonato de cesio (9,70 mmol; 3,19 g) en un tubo cerrado herméticamente a 150 °C al vacío durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron yoduro de cobre (I) (9,70 mmol; 1,86 g), Pd(OAc)₂ (0,24 mmol; 55 mg), trifenilfosfina (0,485 mmol; 128,50 mg), 2-bromo-5-metoxitolueno (9,70 mmol; 2,14 ml), éster etílico del ácido benzo[b]tiofeno-5-carboxílico (4,85 mmol; 1 g) y dimetilformamida anhidra (24 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 140 °C. Después de 24 h, se añadieron Pd(OAc)₂ (0,24 mmol; 55 mg) y trifenilfosfina (0,485 mmol; 128,50 mg) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguido de la adición de agua y acetato de etilo. La suspensión se filtró a través de Celite® y se lavó con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. 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 sometió a cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 0% en hexano a acetato de etilo al 10% en hexano para dar el compuesto del título (960 mg, 61%) en forma de un sólido ceroso incoloro. EN/EM m/e 326 (M⁺).

Preparación 25

Éster metílico del ácido 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo[d]tiofeno-7-carboxílico

45 El compuesto del título (130 mg, 12%) se preparó esencialmente como se ha descrito en la síntesis de éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido benzo[b]tiofeno-7-carboxílico. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,08 (dd, 1H, J = 7,55 Hz, 1,1 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,1 Hz), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Preparación 26

Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]tiofeno-5-carboxílico

5 A una solución a 0 °C de éster etílico del ácido 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico (1,07 mmol; 350 mg) en diclorometano anhidro (4,00 ml) se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro (1,29 mmol; 1,29 ml) en diclorometano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió cloruro de acetilo (3,48 mmol, 0,25 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 5 h. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 5% en hexano a acetato de etilo al 20% en hexano para dar el compuesto del título (145 mg, 40%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/e 313 (M+1).

Preparación 27

Éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]tiofeno-7-carboxílico

15 El compuesto del título 85 mg, 69%) se preparó esencialmente como se ha descrito en la síntesis de éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]tiofeno-5-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 2-(4-metoxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico y metanol. EN/EM m/e 297 (M-1).

Preparación 28

Etapa 1

Éster metílico del ácido 3-ciclopropilamino-but-2-enoico

20 Una mezcla de acetoacetato de etilo (5,00 ml, 39,3 mmol) y ciclopropilamina (3,27 ml, 47,1 mmol) se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se concentró a alto vacío durante una noche para dar el compuesto del título (6,23 g, 94%) en forma de un aceite, que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

Etapa 2

Éster etílico del ácido 1-ciclopropil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

25 Se añadió éster etílico del ácido 3-ciclopropilamino-but-2-enoico puro (5,63 g, 33,2 mmol) a una mezcla de p-benzoquinona (7,19 g, 66,5 mmol) y ácido acético (120 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se precipitó un sólido de color oscuro. Después, el sólido se lavó con ácido acético y agua, se secó, se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con diclorometano. El producto se trituró en diclorometano-hexano para proporcionar el compuesto del título (440 mg, 21%). EN/EM m/e 260,0 (M+1)

Etapa 3

Éster etílico del ácido 6-bromo-1-ciclopropil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

30 Se añadió bromo (277 µl, 5,40 mmol) a una suspensión de éster etílico del ácido 1-ciclopropil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (1,40 g, 5,40 mmol) en ácido acético (50 ml). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con agua. Los sólidos se adsorbieron sobre gel de sílice y se purificaron por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con THF al 30%-heptano. Las fracciones se combinaron para dar el compuesto del título (763 mg, 42%). EN/EM m/e 339,8 (M+1).

Etapa 4

Éster etílico del ácido 6-bromo-1-ciclopropil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

40 Se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral, 71 mg, 1,8 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 6-bromo-1-ciclopropil-5-hidroxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,590 mmol) en DMF (4,0 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (110 µl, 1,77 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y éter. Las fases se separaron. La fase de éter se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró en acetato de etilo-hexano para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (183 mg, 88%). EN/EM m/e 353,8 (M+1).

Etapa 5

Éster etílico del ácido 1-ciclopropil-6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Una mezcla de éster etílico del ácido 6-bromo-1-ciclopropil-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (355 mg, 1,01 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (472 mg, 2,20 mmol),

5 tetraquis(trifenilfosfeno)paladio (87 mg, 0,075 mmol), carbonato sódico acuoso (2 M, 3,0 ml, 6,00 mmol), DMF (5,9 ml) y etanol 5,9 ml) se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 85 °C durante 4 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con THF-heptano (25 → 40%) para proporcionar el compuesto del título (187 mg, 49%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/e 380,0 (M+1).

Preparación 29

Éster metílico del ácido 6-cloro-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Etapa 1

Éster metílico del ácido 2-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-hidroxi-but-2-enoico

10 Una mezcla de hidruro sódico (60% en aceite mineral, 2,60 g, 65,0 mmol) y DMF (52 ml) se agitó en un baño de hielo y se añadió acetoacetato de metilo (6,46 ml, 59,9 mmol) mediante una jeringa durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos más y el baño de hielo se retiró. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se transfirió mediante una cánula en un matraz que contenía 4-cloro-1-fluoro-2-nitrobenceno (5,00 g, 28,5 mmol) enfriado a 0 °C mediante un baño de hielo. La reacción se dejó calentar lentamente y se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La mezcla de color negro se acidificó con HCl 2 N, volviéndola de color amarillo. La solución resultante se diluyó con agua y se extrajo con éter etílico. Las fases de éter combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄ para dar el compuesto del título en bruto (8,26 g), que contenía una pequeña cantidad de aceite mineral. El material se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Etapa 2

Éster metílico del ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

20 Una mezcla de hierro (5,76 g, 103 mmol), 2-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-hidroxi-but-2-enoico (3,84 g, 17,2 mmol) y ácido acético glacial (16 ml) se calentó a 115 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. Las fases de acetato de etilo combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (120 g, SiO₂), eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ del 70% al 100%-heptano para dar el compuesto del título (1,28). EN/EM m/e 224,0 (M+1).

Etapa 3

Éster metílico del ácido 6-cloro-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

30 Una mezcla de éster metílico del ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,34 mmol), 2-bromopropano (1,75 ml, 18,6 mmol), carbonato potásico (743 mg, 5,37 mmol) y DMF (3,5 ml) se calentó a 100 °C durante 14 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las fases de agua se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con CH₂Cl₂ al 80%-heptano para dar el compuesto del título (217 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/e 266,0 (M+1).

Preparación 30

Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

35 Una mezcla de éster metílico del ácido 6-cloro-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,75 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (351 mg, 1,50 mmol), dioxano (2,5 ml), fosfato potásico tribásico, N-hidrato (2,59 g, 1,28 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (12 mg, 0,013 mmol) y triciclohexilfosfina (9 mg, 0,03 mmol) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 16 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N, se diluyó con agua y se extrajo con éter. Las fases de éter combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g SiO₂), eluyendo con THF al 30%-heptano para dar el compuesto del título (223 mg, 88%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/e 338,0 (M+1).

Preparación 31

Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

45 El compuesto del título se preparó esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando éster metílico del ácido 6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico. EN/EM m/c 310,3 (M+1).

Preparación 32

Éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico

Etapa 1

Éster metílico del ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético

- 5 Una solución de ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético (5,00 g, 19,2 mmol) en metanol (100 ml) se trató con HCl conc. (1,0 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con Na₂CO₃ acuoso y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,27 g, 100%) en forma de un sólido de color pardo.

10 Etapa 2

Éster etílico del ácido 6-bromo-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico

- 15 Una solución de éster metílico del ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético (0,99 g, 3,61 mmol) en etanol (8 ml) a temperatura ambiente se trató con nitrato de isoamil (0,60 ml, 4,47 mmol). Se añadió una solución de NaOEt en etanol (1,9 M, 2,0 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó con HCl (1,0 M, 4,0 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos para dar el compuesto del título (0,36 g, 37%). EN/EM m/e 269,8; 271,8 (M+1).

Etapa 3

20 Éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico

- 25 Una solución de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,624 g, 2,67 mmol) y éster etílico del ácido 6-bromo-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico (0,360 g, 1,33 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió a un matraz. El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ 3 veces. A esta solución, se le añadieron Pd₂(dba)₃ (0,010 g), triciclohexilfosfina (10 mg) y K₃PO₄ acuoso (1,5 ml, 1,30 M). La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 horas en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos para dar el compuesto del título (0,366 g, 93%). EN/EM m/e 298,0 (M+1); 296,0 (M-1).

Preparación 33

30 Éster metílico del ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico

Etapa 1

6-Metoxi-2-metil-benzofurano

- 35 Una solución de 2-yodo-5-metoxi-fenol (39 g, 156 mmol) en dimetilformamida (300 ml) y N,N,N',N'-tetrametilguanidina (150 ml) se trató con yoduro de cobre (I) (1,89 g, 9,82 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,9 g; 2,71 mmol; 1,900 g). La mezcla se enfrió a -78 °C. Se burbujeó propino (100 g; 2,50 moles) a través de una mezcla durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 6 horas y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se inactivó con agua (800 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 10%/Hexanos. Las fracciones orgánicas se concentraron.
- 40 El material se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (17,5 g, 69%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,29 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,81-6,79 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Etapa 2

2-Metil-benzofuran-6-il éster el ácido acético

- 45 Una solución de 6-metoxi-2-metil-benzofurano (17,4 g, 107 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C se trató con tribromuro de boro (1,0 M, 107 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 60 minutos y se inactivó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 25%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se concentraron a presión reducida. El material resultante se disolvió en diclorometano (150 ml) y trietilamina (17,0 ml, 122 mmol) a 0 °C y se trató con ácido acético anhídrido (7,22 ml, 76,35 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas y se dejó calentar
- 50 a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con MeOH (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25%/Hexanos para proporcionar el compuesto

del título (9,50 g, 82%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,38 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91-6,88 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 3

Ácido 6-hidroxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

5 A una suspensión de cloruro de aluminio (20,0 g, 150 mmol) en diclorometano (200 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (13,0 ml, 150 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una solución de 2-metil-benzofuran-6-il éster del ácido acético (9,50 g; 49,9 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió durante 10 minutos. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con MeOH (50 ml). La mezcla se concentró para dar un residuo a presión reducida, se disolvió en metanol (250 ml) y se trató con carbonato potásico (8,28 g, 59,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (250 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 25%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (9,56 g, 93%). EM: 207,0 (M+1); 205,0 (M-1).

Etapa 4

Éster metílico del ácido 2-metil-6-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-3-carboxílico

20 Una solución a 0 °C de éster metílico del ácido 6-hidroxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico (9,5 g, 46,07 mmol) en diclorometano (100 ml) y trietilamina (12,8 ml, 92,14 mmol) se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (8,54 g, 50,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 60 minutos y se inactivó con MeOH (10 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (14,1 g, 90%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99-7,96 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21-7,18 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

Etapa 5

Éster metílico del ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico

30 Una solución de éster metílico del ácido 2-metil-6-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-3-carboxílico (3,25 g, 9,61 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3,05 g, 12,0 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió a un matraz. El matraz se evacuó mediante vacío y recarga con gas de nitrógeno tres veces. Se añadieron triciclohexilfosfina (108 mg, 0,384 mmol), Pd(OAc)₂ (43 mg, 0,192 mmol) y fluoruro de cesio (2,92 g, 19,2 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 15%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,96 g, 65%). EN/EM m/e 317,0 (M+1).

Preparación 34

Éster metílico del ácido [6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-acético

Etapa 1

Éster etílico del ácido 4-(3-metoxi-fenilsulfanil)-3-oxo-butírico

40 A una solución a 0 °C de 3-metoxi-benzenotiol (5,75 g, 41,0 mmol) y carbonato potásico (11,45 g, 82,02 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió ácido butanoico, éster etílico del ácido 4-cloro-3-oxo-butanoico (6,12 ml, 45,11 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25-30%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (10,9 g, 99%). EM: 267,0 (M-1)

Etapa 2

Éster etílico del ácido 4-metoxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético

45 Se añadió éster etílico del ácido 4-(3-metoxi-fenilsulfanil)-3-oxo-butírico (10,9 g, 40,62 mmol) a ácido metanosulfónico (26,6 ml, 406 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (300 g) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 20%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,00 g, 59%). EN/EM m/e 251,0 (M+1)

50

Etapa 3

Éster etílico del ácido (6-hidroxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético

5 A una solución a -78 °C de éster etílico del ácido (6-metoxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (3,81 g, 15,22 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió gota a gota tribromuro de boro (38,1 ml, 38,1 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 30-40%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,35 g, 93%). EN/EM m/e 237,0 (M+1); 235,0 (M-1).

10 Etapa 4

Éster etílico del ácido (6-trifluorometanosulfoniloxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético

15 A una solución a -78 °C de éster etílico del ácido (6-hidroxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (3,31 g, 14,0 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió trietilamina (3,90 ml, 28,0 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (2,60 ml, 15,4 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se detuvo con MeOH (5,0 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (5,05 g, 98%). EN/EM m/e 366,8 (M-1).

Etapa 5

Éster etílico del ácido [6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-acético

20 Una solución de éster etílico del ácido (6-trifluorometanosulfoniloxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (2,21 g, 6,00 mmol) y bis(pinacolato)diboro (1,90 g, 7,50 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se evacuó y se volvió a cargar con N₂ tres veces. Se añadieron Pd (OAc)₂ (27 mg, 0,12 mmol), triciclohexilfosfina (67 mg, 0,24 mmol) y fluoruro de cesio (1,82 g, 12,00 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 1 hora y se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida. La solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 20%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,56 g, 75%). EN/EM m/e (M+18): 364,0; (M+1):347,0

Preparación 35

Éster metílico del ácido (6-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-acético

30 Etapa 1

Éster etílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

35 Se añadió hidruro sódico (1,41 g, 35,32 mmol) a un matraz de fondo redondo y se lavó dos veces con hexanos (10 ml). Al matraz se le añadió dimetilsulfóxido (30 ml) y 2-mercaptoacetato de etilo (3,54 g, 29,43 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió 4-bromo-2-fluoro-benzaldehído (4,78 g; 23,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se inactivó con agua enfriada con hielo (100 g). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 10%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,75 g, 86%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,38 (c, 2H), 1,39 (t, 3H).

40 Etapa 2

(6-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol

45 Una solución a -78 °C de éster etílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofen-2-carboxílico (5,75 g; 20,2 mmol) en THF (200 ml) se trató gota a gota con hidruro de diisobutilaluminio (50,4 ml; 1,0 M). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y se inactivó con HCl (1 M, 50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 25%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,92 g, 60%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1 H), 7,68 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,18 (s, 1 H), 4,90 (s, 2H).

Etapa 3

6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carbaldehído

A una solución a -78 °C de cloruro de oxalilo (1,30 ml, 14,9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió una solución de dimetilsulfóxido (2,13 ml, 29,9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió una solución de (6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-il)-metanol (2,91 g; 12,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y se añadió trietilamina (8,34 ml, 60,0 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml). La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,58 g, 89%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,4 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H).

Etapa 4

(6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-il)-acetaldehído

A una solución a 0 °C de *terc*-butóxido potásico (2,50 g, 21,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (7,49 g, 21,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carbaldehído (2,58 g; 10,7 mmol) y el baño de hielo se retiró. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con AcOH (5 ml). La mezcla se trató con agua (50 ml) y se concentró a un residuo a presión reducida. La solución acuosa residual se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 10%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se disolvió en THF (50 ml) y se trató con HCl (5 N, 5 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 60 minutos y se neutralizaron con NaOH (5 N, 5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. La mezcla acuosa residual se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (2,25 g, 82%). EN/EM m/e 254,8, 252,8 (M-1).

Etapa 5

Éster metílico del ácido (6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-il)-acético

A una solución a 0 °C de (6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-il)-acetaldehído (2,21 g; 8,66 mmol) en *t*-butil alcohol (50 ml; 526,36 mmoles; 50,00 ml; 39,015 g) y 2-metil-2-buteno (20 ml; 188 mmol) se le añadió una solución de clorito sódico (6,27 g; 69,3 mmol) en agua (20 ml) y una solución de fosfato sódico monobásico (4,20 g; 34,6 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 12 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en metanol (30 ml). Se añadió ácido sulfúrico (1,0 ml; 18,8 mmol) y la mezcla se agitó a 95 °C durante 4 horas. La mezcla se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y se concentró a presión reducida. La mezcla acuosa residual se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 20%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,51 g, 61 %). EN/EM m/e (M+18): 303,8; (M-1): 284,7.

40 Preparación 36

Éster metílico del ácido (1-metil-6-trifluorometanosulfonilo-1H-indol-3-il)-acético

Etapa 1

Éster metílico del ácido (6-benciloxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético

Una solución a 0 °C de 6-benciloxiindol (2,10 g, 9,41 mmol) en éter dietílico (20 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,02 ml, 11,8 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió metóxido sódico (5,41 ml, 4,35 M). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 20 minutos y la reacción se detuvo con agua (10 ml). La mezcla resultante se filtró para obtener el compuesto del título (2,75 g, 95%) en forma de un sólido de color amarillo. EN/EM m/e 310,0 (M+1), 308,0 (M-1).

Etapa 2

50 Éster metílico del ácido (6-benciloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético

Una suspensión a 0 °C de éster metílico del ácido (6-benciloxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético (2,70 g, 8,73 mmol) en dimetilformamida (25 ml) se trató con hidruro sódico (437 mg, 10,9 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió yoduro de metilo (1,00 ml; 16,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y

se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 60%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,68 g, 24%). EN/EM m/e 324,0 (M+1).

5 Etapa 3

Éster metílico del ácido (6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-il)-acético

A una solución de éster metílico del ácido (6-benciloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (0,68 g, 2,10 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se le añadió una suspensión de Pd/C (10%, 0,25 g). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ tres veces. La mezcla se calentó a 100 °C y se añadió gota a gota una solución de hipofosfito sódico, hidrato (5,0 g, 47 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25-50%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,2 4 g, 52%). EN/EM m/e 220,0 (M+1), 218,0 (M-1).

Etapa 4

15 Éster metílico del ácido (1-metil-6-trifluorometanosulfonilo-1H-indol-3-il)-acético

Una solución a -40 °C de éster metílico del ácido (6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-il)-acético (0,2 31 g, 1,05 mmol) en diclorometano (20 ml) y trietilamina (0,2 94 ml, 2,11 mmol) se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (0,266 ml, 1,58 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 2 horas y se inactivó con MeOH (1,0 ml). La mezcla se concentró a un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25-30%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,2 6 g, 71%). EN/EM m/e 351,8 (M+1), 368,8 (M+18).

Preparación 37

Éster etílico del ácido 6-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-3-carboxílico

Etapa 1

6-Metoxi-benzofuran-3-il éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

Una solución a -70 °C de 6-metoxi-benzofuran-3-ona (5,12 g, 31,2 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y diisopropiltilamina (6,53 ml, 37,4 mmol) se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (6,31 ml, 37,4 mmol). La mezcla se agitó mientras se calentaba a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (9,10 g, 98%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 3,82 (s, 3 H).

Etapa 2

Éster etílico del ácido 6-metoxi-benzofuran-3-carboxílico

En un recipiente de reacción de acero de alta presión, una solución de 6-metoxi-benzofuran-3-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (9,10 g, 30,7 mmol) en dimetilformamida (120 ml) se burbujeó con gas de monóxido de carbono durante 10 minutos. Se añadieron etanol (60 ml), trietilamina (9,25 ml), Pd(OAc)₂ (0,2 0 g), bis-(1,3-difenilfosfino)propano (0,38 g) se añadieron a la mezcla de reacción. El recipiente de la mezcla se cerró herméticamente, se cargó con monóxido de carbono (10 g, 0,21 MPa (30 psi)) y se calentaron a 80 °C durante 4,5 horas. La mezcla se calentó a presión reducida, se diluyó con (300 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 15%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,50 g, 81%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,38 (c, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 1,40 (t, 3 H).

Etapa 3

Éster etílico del ácido 6-hidroxi-benzofuran-3-carboxílico

Una solución a -78 °C de éster etílico del ácido 6-metoxi-benzofuran-3-carboxílico (1,50 g, 6,81 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató gota a gota con tribromuro de boro (20 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 60 minutos. La reacción se detuvo añadiendo gota a gota MeOH (10 ml) durante 10 minutos. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 25%/hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,95 g, 68%). EN/EM m/e 207,0 (M+1), 205,0 (M-1).

50

Etapa 4

Éster etílico del ácido 6-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-3-carboxílico

Una solución a -70 °C de éster etílico del ácido 6-hidroxi-benzofuran-3-carboxílico (0,95 g) en diclorometano (30 ml) se le añadió trietilamina (1,28 ml, 9,21 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,97 ml, 5,76 mmol). La mezcla resultante se agitó mientras se calentaba a 0 °C durante 60 minutos. La reacción se detuvo con MeOH (5,0 ml) y la mezcla se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 15%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (1,43 g, 92%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 4,40 (c, 2 H), 1,40 (t, 3 H).

Preparación 38

10 Éster *terc*-butílico del ácido 6-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico

Etapa 1

4-Benciloxi-2-hidroxi-benzaldehído

Una solución de 2,4-dihidroxi-benzaldehído (101 g, 0,731 mol) en acetonitrilo (700 ml) se trató con KI (12,1 g, 73,1 mmol) y NaHCO₃ (70,0 g, 0,834 mol). La mezcla se agitó mientras se calentaba a 60 °C. Se añadió cloruro de bencilo (120 g, 0,950 mol) y la mezcla se calentó a reflujo a 82 °C durante 16 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y la reacción se detuvo con agua (250 ml) y HCl (5,0 N, 30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml x 2) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a un volumen aproximado de 200 ml. Se añadieron 400 ml de hexanos y la solución resultante se calentó a 60 °C para disolverlos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se cristalizó durante 16 horas. El sólido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (130 g, 78%). CL-EN/EM m/e 227,0 (M-1).

Etapa 2

Éster *terc*-butílico del ácido 6-benciloxi-benzofuran-2-carboxílico

A una solución de 4-benciloxi-2-hidroxi-benzaldehído (5,56 g, 24,4 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió K₂CO₃ (6,73 g, 48,8 mmol), éster *terc*-butílico del ácido bromo-acético (4,75 g, 24,4 mmol) y DBU (1,0 ml). La mezcla se calentó a 140 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 15%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (5,68 g, 72%). CL-EN/EM m/e 269,0 (ácido, M+1)

Etapa 3

30 Éster *terc*-butílico del ácido 6-hidroxi-benzofuran-2-carboxílico

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 6-benciloxi-benzofuran-2-carboxílico (5,68 g, 17,5 mmol) en THF (50 ml) y MeOH (20 ml) se añadió a Pd/C (5%, 200 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho 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 para proporcionar el compuesto del título (3,99 g, 97%). CL-EN/EM m/e 233,0 (M-1).

Etapa 4

Éster *terc* butílico del ácido 6-trifluorometanosulfonilo-benzofuran-2-carboxílico

A una solución a 0 °C de éster *terc*-butílico del ácido 6-hidroxi-benzofuran-2-carboxílico (0,51 g, 2,18 mmol) en diclorometano (20 ml) y trietilamina (2,0 ml) se le añadió anhídrido metanosulfónico trifluorometanosulfónico (0,46 ml, 2,74 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y se inactivó con MeOH (2,0 ml). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 15%/Hexanos para proporcionar (475 mg, 59%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 1,60 (s, 9 H).

Preparación 39

Ácido 6-bromo-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en el Procedimiento 3 del documento WO2005/0928 A2, usando 3-bromo-bencenotiol. EN/EM m/e 255,0 (M-1).

Preparación 40

Éster metílico del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

Etapa 1

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

- 5 El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en el procedimiento 4 del documento WO2005092890, utilizando 6-bromo- 1H-indol-2,3-diona. EN/EM m/e 254,0 (M+1).

Etapa 2

Éster metílico del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

- 10 El compuesto del título se preparó esencialmente como se ha descrito en el procedimiento 1d del documento WO2005/080389, utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico y yoduro de metilo. EN/EM m/e 268,0 (M+1).

Preparación 41

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

- 15 El compuesto del título se preparó esencialmente como se ha descrito en el procedimiento 1d del documento WO2005/080389, utilizando éste metílico del ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico. EN/EM m/c 296,0 (M+1).

Preparación 42

Éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzofuran-2-carboxílico

- 20 Una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-benzofuran-2-carboxílico (275 mg, 1,02 mmol) y 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (239 mg, 1,11 mmol) en tolueno (5,0 ml) y THF (5,0 ml) se añadió a un matraz. El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con N₂ tres veces. Se añadieron Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (20 mg, 0,049) y fosfato potásico, tribásico, N-hidrato (432 mg, 2,04 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a un residuo que se purificó por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20-30%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (179 mg, 56%).
25 EN/EM m/e 297,0(M+1), 295,0 (M-1).

La siguiente lista de compuestos se preparó esencialmente como se ha descrito en la preparación de éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2- metil-fenil)-benzofuran-2-carboxílico.

- 30 Preparación 42A: Éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico (0,065 g, 47%) utilizando éster metílico del ácido 2-metil-6-trifluorometanosulfoniloxi-benzofuran-3-carboxílico, agitando a 100 °C durante 16 horas. EN/EM m/e 297,0 (M+1), 295,0 (M-1).

Preparación 42B: Éster metílico del ácido [6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofen-2-il]-acético (40 mg, 14%), utilizando éster metílico del ácido (6-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-acético (255 mg; 0,894 mmol), agitando a 110 °C durante 16 horas. EN/EM m/e 313,0 (M+18), 311,0 (M-1)

- 35 Preparación 42C: Éster metílico del ácido [6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acético (40 mg, 20%), utilizando éster metílico del ácido (1-metil-6-trifluorometanosulfoniloxi-1H-indol-3-il)-acético, agitando a 100 °C durante 16 horas. EN/EM m/e 310,0 (M+1), 308,0 (M-1).

Preparación 42D: Éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (160 mg, 58%), utilizando éster etílico del ácido 6-trifluorometanosulfoniloxi-benzofuran-3-carboxílico (325 mg, 0,960 mmol), agitando a 100 °C durante 16 horas. EN/EM m/e 295,0 (M-1).

- 40 Preparación 42E: Éster *terc*-butílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (98 mg, 50%), utilizando éster *terc*-butílico del ácido 6-trifluorometanosulfoniloxi-benzofuran-2-carboxílico, agitando a 100 °C durante 16 horas. EN/EM m/e 323,0 (M-1).

Preparación 42F: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico (0,12 g, 26%), utilizando, ácido 6-bromo-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico, agitando a 80 °C durante 18 h. EN/EM m/e 300,0 (M+1).

- 45 Preparación 42G: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico (0,53 g, 75%), utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico, agitando a 90 °C durante 18 h. EN/EM m/e 297,0 (M+1).

Preparación 42H: Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (2,28 g, 80%), utilizando éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico, agitando a 90 °C durante 18 h.
50 EN/EM m/e 325,0 (M+1).

Preparación 43

5-Ciclopropil-4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol

Etapa 1

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

- 5 Se añadió en pequeñas porciones trifetilfosfina (1,1 equiv., 51,5 mmoles, 13,5 g) a una solución a 0 °C de [5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y tetrabromuro de carbono (1,1 equiv, 51,5 mmoles, 17,1 g) en diclorometano (187,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5:1 hexanos/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (15 g, 88%) en forma de un polvo de color blanco.
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,7-7,5 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 2,41(m, 1H), 1,17 (m, 2H), 1,11 (m, 2H)

Etapa 2

5-Ciclopropil-4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol

- 15 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 5 l con un agitador mecánico, un termopar, un condensador de reflujo y un tubo de secado se añadió 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol (221,7 g, 0,612 mol, 1,05 equiv.), acetonitrilo (2 l), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (136,5 g, 0,583 mol, 1 equiv.) y carbonato potásico (241,8 g, 1,749 mol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después de que se completara la reacción, según se evidenció por cromatografía de capa fina, la mezcla de reacción se enfrió a 0-20 °C. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con acetonitrilo (2 x 100 ml). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un sólido, que se co-evaporó con 1,4-dioxano (500 ml). El compuesto del título se usó sin más purificación. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7,7-7,5 (m, 5H), 6,61 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,24 (s, 12H), 1,10 (m, 4H).
- 20

Preparación 44

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

El compuesto del título se preparó esencialmente como se ha descrito en J. Med. Chem. 2003, 46, 2446-2455.

25 Preparación 45

Ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

- 30 Una solución agitada de 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (2,3 Kg, 11,33 moles) y ácido mercaptoacético (1,04 Kg, 11,33 mol) se le añadió a una solución de KOH (951 g, 16,99 mol) en dimetilformamida (11,0 l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h de 136 a 140 °C. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se inactivó con HCl concentrado (2,5 l). La mezcla se agitó durante 1 h a 10 °C y el sólido resultante se filtró. La torta filtrada se lavó con agua (2 x 3 l) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,2 Kg, 76%) en forma de un sólido de color amarillo.

Preparación 46

6-Bromo-benzo[b]tiofeno

- 35 Se añadió polvo de cobre (100 g, 1,57 mol) a una solución de ácido 6-bromo-benzo[b]-tiofeno-2-carboxílico (1,04 Kg, 4,04 mol) en quinolina (2,5 l) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (195 °C) durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo (2,5 Kg). Se añadió HCl concentrado (2,5 l) mientras se agitaba la masa resultante durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con hexano (4 x 3 l) y se lavó con HCl diluido (1 x 2 l), bicarbonato acuoso (1 x 5 l) y una solución de salmuera (1 x 5 l). Las fases orgánicas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar el compuesto del título (0,54 Kg, 62%) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 40

Preparación 47

6-Bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico éster etílico del ácido

Enfoque 1

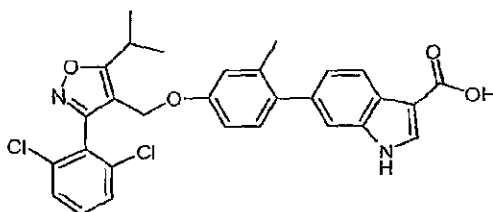
- 45 Una solución de ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (65 g, 252,8 mmoles) y ácido sulfúrico (0,10 equiv; 25,3 mmoles; 1,35 ml; 2,48 g) en etanol (1,0 l) se calentó a 65 °C durante 3 días. La solución se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado de color pardo resultante se filtró. La torta de filtro se lavó con metanol para proporcionar 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 °C 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 °C y se enfrió de -20 a -25 °C. Una solución de 6-bromobenzo[b]tiofeno (344 g, 1,614 mol, 1 equiv.) en diclorometano (1,72 l) se añadió durante 1 h mientras se mantenía la temperatura a -20 a -25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos de -20 a -25 °C y se calentó de 18 de 20 °C 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 para producir un aceite espeso de color negro en el matraz (600 g). El residuo se disolvió en diclorometano (1 l) y se añadió en porciones a etanol (3,5 l) de -10 a 0 °C a una velocidad tal, que la temperatura se mantuvo de 10 a 20 °C. Una vez que la adición se completó, la mezcla de reacción se concentró parcialmente para retirar únicamente el diclorometano y después se liberó el vacío. La mezcla de reacción se calentó a 60-70 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la solución se retiró por decantación de los alquitrans resultantes. Los alquitrans se descartaron. La solución de etanol se evaporó a un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc (2 l).

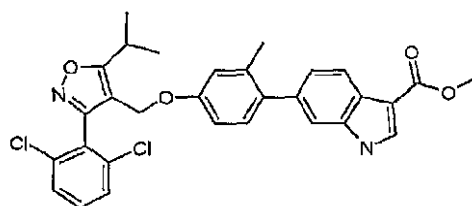
En ese punto, la mezcla de reacción en curso se combinó con otra mezcla de reacción para tratamiento adicional (partiendo de 330 g de 6-bromobenzo[b]tiofeno, 1,549 mol). La mezcla de reacción combinada se vertió en una mezcla agitada de EtOAc (1 l) y una solución de salmuera (10 l). Las fases se separaron 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 un horno de vacío durante 15 h a temperatura ambiente para proporcionar sólidos cerosos después de secado (750 g). Los sólidos se suspendieron en heptano (5 l) con agitación y la suspensión se calentó a 70 °C. Se añadió sulfato de magnesio (300 g) y la suspensión resultante se agitó durante 10 minutos a 70 °C. La suspensión se filtró. Los sólidos se suspendieron en heptano (5 l) y se calentaron a 70 °C. 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 e heptano se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar sólidos de color pardo pálido (550 g). Los sólidos se disolvieron en heptano (4 l) a 60 °C. La solución resultante se enfrió de 35 a 50 °C. La solución se cargó de manera uniforme en dos lechos de gel de sílice (cada uno de 1,5 kg), eluyendo con EtOAc al 0,5% en heptano. Las fracciones de producto puras se combinaron y se concentraron a presión reducida. Las fracciones de producto impuras 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 °C) y se secaron en un horno de vacío a temperatura ambiente durante 15 h para proporcionar el compuesto del título (460 g, 51 %). Análisis de CG 98,8%; RMN ¹H (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).

Ejemplo 1



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

Etapa 1



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

A una mezcla de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol (112 mg, 0,391 mmol) y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico (100 mg, 0,355 mmol) y tolueno (7 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (99 mg, 0,39 mmol), seguido de tri-n-butilfosfina (105 ml, 0,426 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó

mediante cromatografía, eluyendo con CH₂Cl₂ para dar 85 mg (40%) del compuesto del título. EN/EM m/e 549,0 (M+1).

Etapa 2

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

- 5 Una mezcla de éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-3-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol), hidróxido sódico 5 N (150 µl, 0,750 mmol), metanol (2 ml) y THF (1 ml) se calentó a 85 °C durante cinco horas. La mezcla se enfrió, se le añadieron 5 ml de agua y los disolventes volátiles se evaporaron a presión reducida. La fase básica se lavó con éter y después se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con éter. Las segundas fases de éter se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y se
- 10 cristalizaron en éter-hexano para proporcionar 42 mg (54%) del compuesto del título. CL-EN/EM m/e 535,0 (M+1), pureza del 93,2 %.

Los compuestos en la Tabla 1 se prepararon esencialmente de acuerdo con la preparación de ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-3-carboxílico.

Tabla 1

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
2	ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 551,0 (M+1)
3	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 549,0 (M+1)
4	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 552,0 (M+1)
5	Ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-isopropil-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	[5-Isopropil-3-(2-isopropil-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (0,060 g, 0,231 mmol) y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	EN/EM m/e 490,3 (M+1), 488,3 (M-1)
6	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 565,0 (M+1)
7	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico o y [5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 563,0 (M+1)
8	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico	Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxil-2-metil-fenil)-1-(2-metoxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico y [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 593,3 (M+1)

(Continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
9	Ácido 1-butil-6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-3-carboxílico	Éster metílico del ácido 1-butil-6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico y [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 591,3 (M+1)
10	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico	Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico y [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 577,0 (M+1)
11	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-carboxílico	Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-carboxílico y [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 607,3 (M-1)
12	Clorhidrato del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carboxílico	éster metílico del ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-6-(4-hidroxi-fenil)-1H-indol-3-carboxílico y [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 604,0 (M-2)
13	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	7:3 mezcla de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, así como [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 550,0 (M-1); La asignación regioisomérica es coherente con la prueba de RMN.
14	ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	mezcla 7:3 de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, así como [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 548,0 (M-1); La asignación regioisomérica es coherente con la prueba de RMN.
15	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	mezcla 7:3 de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, así como [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 548,0 (M+1); La asignación regioisomérica es coherente con la prueba de RMN.
16	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	mezcla 7:3 de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, así como [5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 566,0 (M+1); La asignación regioisomérica es coherente con la prueba de RMN.

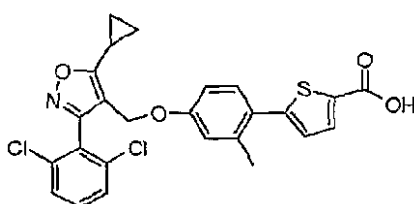
(Continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
17	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2- trifluorometoxi- fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2- metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	mezcla 7:3 de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2- metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2- metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, y [5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y	CL-EN/EM m/e 566,0 (M+1)
18	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2- metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	mezcla 7:3 de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2- metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2- metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, así como [5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 568,0 (M+1); La asignación regioisomérica es coherente con la prueba de RMN.
19	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2- metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico y [5-isopropil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol	CL-EN/EM m/e 568,0 (M+1)
20	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	[5-Ciclopropil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 563,0 (M+1)
21	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H- indol-3-carboxílico	[5-Ciclopropil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico	EN/EM m/e 591,8 (M+1)
22	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil- 1H-indol-3-carboxílico	[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico	EN/EM m/e 564,8 (M+1)
23	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1,2- dimetil-1H-indol-3-carboxílico	[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico	EN/EM m/e 560,8 (M-1)
24	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil-1H- indol-3-carboxílico	[5-Isopropil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico	EN/EM m/e 579,0 (M+1)
25	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil- 1H-indol-3-carboxílico	[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 577,0 (M+1)

(Continuación)

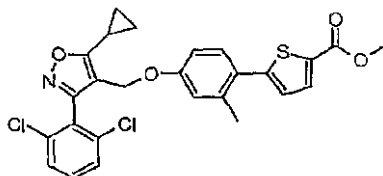
Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
26	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	EN/EM m/e 548,8 (M+1)
27	Ácido (6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-il)-acético	[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido [6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-il]-acético	CL-EN/EM m/e 564,8 (M+1)
28	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 547 (M-1)
29	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 535 (M-1)
30	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 551 (M-1)
31	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	Éster metílico del ácido [3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol y 4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 534 (M-1)
32	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 548 (M-1)
33	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico	[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol y Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 562 (M-1)
34	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico	[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 560 (M-1)

Ejemplo 35



Ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico

Etapa 1

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

- 5 A una solución de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (0,188 g, 0,66 mmol), éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,15 g, 0,60 mmol) y tri-N-butilfosfina (0,16 g, 0,79 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió una solución de ADDP (0,2 g, 0,79 mmol) en 1 ml de tolueno. La reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción puede repartirse entre acetato de etilo y agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para producir un producto en bruto. El aceite se sometió a cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo al 10% en hexanos a acetato de etilo al 40% en hexanos para producir el compuesto del título (0,14 g, 41%). EN/EM m/e 514,0 (M+1).

Etapa 2

Ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico

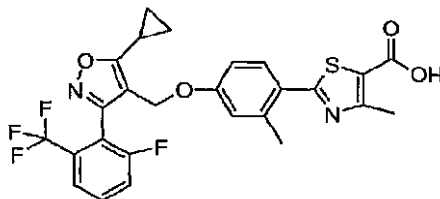
- 15 A una solución de éster metílico del ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,138 g, 0,27 mmol) en 3 ml de metanol y 3 ml de THF se le añadió una solución de hidróxido de litio (0,06 g, 2,7 mmol) en 3 ml de agua. La reacción se calentó a 55 °C durante 1 hora. El disolvente se evaporó para dar un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en HCl acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título. EN/EM m/e 500,0; 498,1 (M+1).

Los compuestos en la Tabla 2 se prepararon esencialmente de acuerdo con la preparación de ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico.

Tabla 2

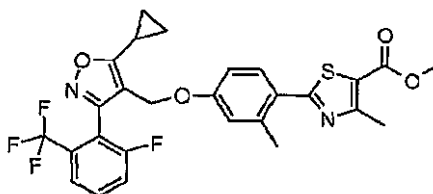
Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
36	5-(4-(5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-tiofen-2-carboxílico	(5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	EN/EM m/e 516,0 (M+1)
37	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico	Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico y 3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbinol	EN/EM m/e 550 (M-1)
38	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico	Éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico	EN/EM m/e 550 (M-1)
39	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico	(5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico	EN/EM m/e 564 (M-1)

Ejemplo 40



Ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Etapa 1



5

Éster metílico del ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución de 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol (0,083 g, 0,256 mmol) y éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (0,067 g, 0,256 mmol) en 1 ml de DMF se le añadió carbonato potásico (0,035 g, 0,256). La reacción se agitó durante 60 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se sometió a cromatografía usando un gradiente de acetato de etilo 5% en hexanos a acetato etilo al 40% en hexanos para producir el compuesto del título (0,027 g, 18 %). EN/EM m/e 547,0 (M+1).

15 Etapa 2

Ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (0,025 g, 0,046 mmol) en 1 ml de metanol y 1 ml de THF se le añadió una solución de LiOH (0,011 g, 0,46 mmol) en agua (1 ml). La reacción se calentó a 55 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió, se acidificó con HCl 1 M acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (24 mg, 99 %). EN/EM m/e 533,0 (M+1).

Los compuestos en la Tabla 3 se prepararon esencialmente de acuerdo con la preparación de Ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico.

25

Tabla 3

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
41	Ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico	4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster metílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico o	EN/EM m/e 516,3 (M+1)
42	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiopeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol en acetonitrilo y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiopeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 516 (M+1)
43	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiopeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol en acetonitrilo y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-tiopeno-2-carboxílico	CL-EN/EM 502 m/e (M+1)

(Continuación)

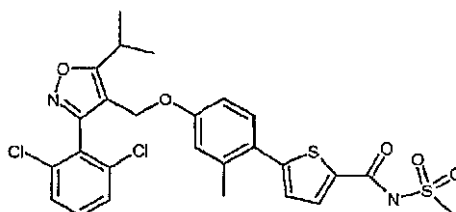
Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
44	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol en acetonitrilo y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 488 (M+1)
45	Ácido 5-{2-cloro-4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-4-metil- tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol en acetonitrilo y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-cloro-fenil)-4-metil-tiofeno- 2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 538 (M+1)
46	Ácido 5-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-5-isopropil-isoxazol en acetonitrilo y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 532 (M+1)
47	Ácido 5-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-5-isopropil-isoxazol en acetonitrilo y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM: 518 (M+1)
48	Ácido 5-{2-cloro-4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-5-isopropil-isoxazol en acetonitrilo y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-clorofenil)-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 538 (M+1)
49	Ácido 5-{2-cloro-4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2- trifluorometoxi-fenil)-5-isopropil-isoxazol en acetonitrilo y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-cloro-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 552 (M+1)
50	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiazol- 5-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4- hidroxi-fenil)-4-metil-tiazol- 5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 517 (M+1)
51	Ácido 2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico	4-Bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 533 (M+1)
52	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiazol-5-carboxílico	4-Bromometil-5-isopropil-3-(2, 6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 503 (M+1)
53	Ácido 2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiazol-5-carboxílico	4-Bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 519 (M+1)
54	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-nicotínico	4-Bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil- fenil)-nicotínico	CL-EN/EM m/e 513 (M+1)
55	Ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	EN/EM m/e 514,0 (M+1)
56	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-fenil-tiazol- 5-carboxílico	4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-fenil-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 577 (M+1)

(Continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
57	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-fenil-tiazol-5-carboxílico	4-Bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-fenil-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 579 (M+1)
58	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-propil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-propil-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 543 (M+1)
59	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 543 (M+1)
60	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 559 (M+1)
61	Ácido 4-isopropil-2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 561 (M+1)
62	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico	CL-EN/EM m/e 571 (M+1)
63	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiazol-4-carboxílico	4-Bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 503 (M+1)
64	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 543 (M+1)
65	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico	4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 559 (M+1)
66	Ácido 5-isopropil-2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiazol-4-carboxílico	4-Bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 561 (M+1)
67	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol y éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 534,2 (M-1)
68	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-3-carboxílico	4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 532,0 (M-1)
69	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 550,0 (M-1)

(Continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
70	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-metil-benzofuran-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 550,0 (M-1)
71	Ácido (6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-2-il)-acético	4-Bromometil-3-(2,6- diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol y éster metílico del ácido [6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofen-2-il]-acético	CL-EN/EM m/e 567,8 (M+1)
72	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2- metil-fenil}-benzo[d]isoxazol- 3-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-2- metilfenil)-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 536,8 (M+1)
73	Ácido 6-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol y éster etílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil- fenil)-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 552,8
74	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol y éster etílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil- fenil)-benzofuran-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 534,0 (M-1)

Ejemplo 75**N-(5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-metanosulfonamida**

5 Una mezcla de ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2- carboxílico (250 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (144 mg, 0,75 mmol), N,N'-dimetilaminopiridina (122 mg, 1,0 mmol) y metanosulfonamida (57 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1 N. La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gradiente: EtOAc del 0 al 20% en hexanos con AcOH al 0,1%) para dar el compuesto del título (160 mg, 55%). CL-EN/EM m/e 579

10 (M+1), 100%.

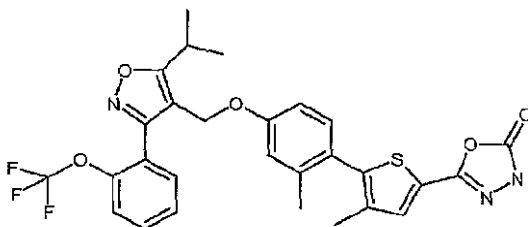
Los compuestos en la Tabla 4 se prepararon esencialmente de acuerdo con la preparación de N-(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-metanosulfonamida.

Tabla 4

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
76	(5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil- fenil}-tiofeno-2-carbonil)-amida del ácido etanosulfónico	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2- carboxílico y etanosulfonamida	CL-EN/EM m/e 593 (M+1)

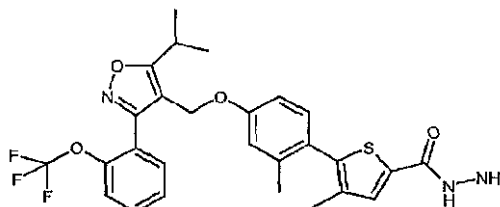
(Continuación)

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
77	(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-amida del ácido propano-1-sulfónico	ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico y n-propanosulfonamida	CL-EN/EM m/e 607 (M+1)
78	(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-amida del ácido propano-2-sulfónico	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico e iso-propanosulfonamida	CL-EN/EM m/e 607 (M+1)
79	(5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfónico	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico y t-butilsulfonamida	CL-EN/EM m/e 621 (M+1)
80	N-(5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-bencenosulfonamida	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico y benceno sulfonamida	CL-EN/EM m/e 641 (M+1)
81	N-(5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-2-metil-bencenosulfonamida	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico y o-metilbencenosulfonamida	CL-EN/EM m/e 655 (M+1)
82	N-(5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-4-metil-bencenosulfonamida	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico y p-metilbencenosulfonamida	CL-EN/EM m/e 655 (M+1).

Ejemplo 83

5 5-(5-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metoxi-fenil}-4-metil-tiofeno-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona

Etapas 1



Hidrazida del ácido 5-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico

10 Etapas A

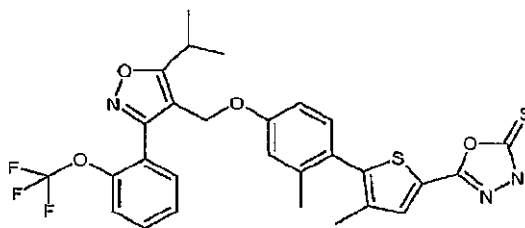
A una solución de éster metílico del ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (980 mg, 1,8 mmol) en EtOH (7 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre

EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida para dar hidrazida del ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (890 mg, 90%) en forma de una espuma de color amarillo. CL-EN/EM m/e 546 (M+1), 100%.

Etapa B

- 5 Una mezcla de hidrazida del ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (382 mg, 0,7 mmol), 1,1'-carbonil-diimidazol (170 mg, 1,05 mmol) y Et₃N (0,2 ml, 1,4 mmol) en THF (7 ml) se agitó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 1 N. La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gradiente: EtOAc del 0 al 20% en hexanos con AcOH al 0,1%) para dar el compuesto del título (340 mg, 85%). CL-EN/EM m/e 572 (M+1), 100%.

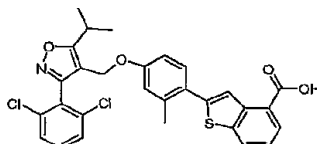
Ejemplo 84



5-(5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tiona

- 15 Una mezcla de hidrazida del ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (382 mg, 0,7 mmol), disulfuro de carbono (0,11 ml, 1,75 mmol) y KOH (43,2 mg, 0,77 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl 1 N. Las fases se separaron y la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente: EtOAc del 0 al 20% en hexanos con AcOH al 0,1%) para dar el compuesto del título (393 mg, 96%). CL-EN/EM m/e 588 (M+1), 95,4%.

Ejemplo 85

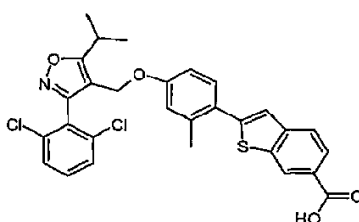


Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]tiofeno-4-carboxílico

- 25 A una suspensión a 60 °C de 4-(4-Bromo-3-metil-fenoximetil)-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol (0,90 mmol; 410 mg) en una solución 2 M de carbonato sódico (7,20 mmol; 3,6 ml) y 1,5 ml de dioxano desoxigenado, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió lentamente una solución de ácido 4-carboxi-benzo[b]tiofeno-2-borónico (1,08 mmol; 240 mg) en 3,5 ml de dioxano desoxigenado durante 1 h mediante una bomba de vacío. La mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo se acidificó con HCl 1 N a pH 4. La solución 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 sometió a cromatografía usando un gradiente de diclorometano al 100% a acetato de etilo al 100% para obtener un sólido que se lavó con acetonitrilo para dar el compuesto del título (135 mg, 27%) en forma de un sólido de color blanco.

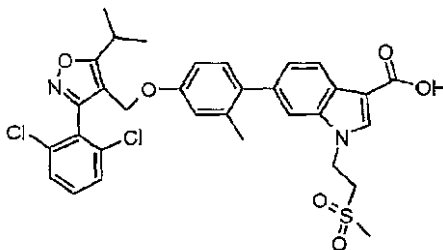
Ejemplo 86

Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]tiofeno-6-carboxílico



El compuesto del título se preparó esencialmente de acuerdo con la preparación de ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-4-carboxílico, utilizando ácido 6-carboxi-benzo[b]tiofen-2-borónico. EN/EM m/e 550 (M-1).

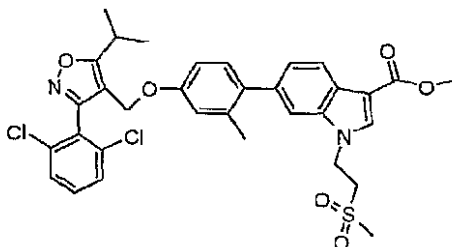
Ejemplo 87



5

Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-carboxílico

Etapa 1



10 Éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-carboxílico

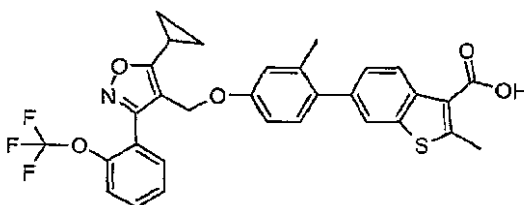
Se añadió N-óxido de 4-metilmorfolina sólido (151 mg, 1,29 mmol) a una mezcla de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-carboxílico (268 mg, 0,429 mmol) en acetona (4,9 ml, y agua (1,7 ml), seguido de la adición gota a gota de tetraóxido de osmio (21 µl de una solución al 2,5% en peso de en 2-metil-2-propanol, 15% mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con una solución acuosa saturada de bisulfito sódico (10 ml). La mezcla se extrajo repetidamente con CH₂Cl₂. Las fases de CH₂Cl₂ combinadas se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO₄). El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (gradiente: acetato de etilo del 20 al 50%/heptano) para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 85%). EN/EM m/e 657,0 (M+2).

20 Etapa 2

Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-carboxílico

Una mezcla de éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-(2-metanosulfonil-etil)-1H-indol-3-carboxílico (235 mg, 0,358 mmol), metanol (17 ml), THF (8 ml) e hidróxido sódico 5 N (1,29 ml) se calentó a reflujo durante dos días. La mezcla se dejó enfriar y se concentró a sequedad y se concentró a presión reducida casi a sequedad. Se añadieron aproximadamente 10 ml de agua y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (187 mg, 81%). CLEM (EN+): (641,0).

Ejemplo 88

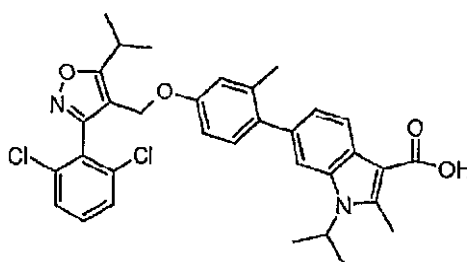


30

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

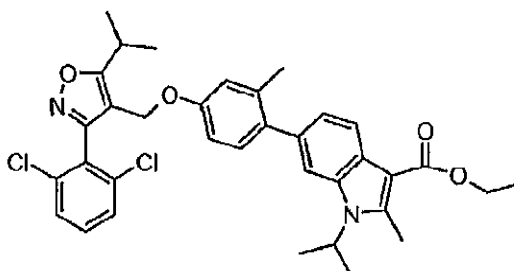
Una solución de diisopropilamina (120 μ l, 0,849 mmol) y THF (4 ml) se enfrió a -78 $^{\circ}$ C. Una solución de n-butil lito (1,6 M en hexanos, 487 μ l, 0,779 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó durante 40 minutos a -78 $^{\circ}$ C. Una solución de ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (200 mg, 0,354 mmol) en THF (2 ml) se añadió gota a gota y la solución de color amarillo resultante se agitó a -78 $^{\circ}$ C durante una hora. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (221 μ l, 3,54 mmol) y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante una noche. La matraz se añadió en un baño de hielo y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml). La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía radial, eluyendo con MeOH al 2%- CH_2Cl_2 . La purificación se repitió para las fracciones impuras que contenían producto. El compuesto del título (44 mg, 21 %) se obtuvo en forma de un sólido de color gris.

Ejemplo 89



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

Etapa 1



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

Se agitaron [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol (0,2 g, 0,71 mmol), éster metílico del ácido 1-isopropil-6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (0,2 g, 0,59 mmol), tri-n-butilfosfina (0,14 g, 0,71 mmol) y dipiperidina del ácido azodicarboxílico (0,18 g, 0,71 mmol) en tolueno seco (9 ml) durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con hexano (9 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (40 g SiO_2), eluyendo con THF al 30% en heptano para proporcionar el compuesto del título (124 mg, 34,6%). EN/EM m/e 606,8 (M+1)

Etapa 2

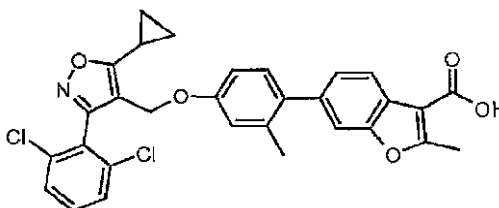
Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Una mezcla de éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (239 mg, 0,390 mmol), hidróxido sódico (5 M, 0,5 ml) y metanol (1 ml) se calentó en un reactor de microondas utilizando el ajuste de menor potencia a 125 $^{\circ}$ C durante 20 minutos. La mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con éter. Las fases de éter se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía radial (placa de 2 mm, MeOH al 3%- CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título (59 mg, 25%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/e 592,8 (M+1)

Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon esencialmente de acuerdo con la preparación de ácido 6-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico.

Tabla 5

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
90	Ácido 1-ciclopropil-6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metoxi}-2-metil-fenil}-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y ácido 1-ciclopropil-6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 635,2 (M+1)
91	Ácido 1-ciclopropil-6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metoxi}-2-metil-fenil}-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol y ácido 1-ciclopropil-6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	EN/EM m/e 620,8 (M+1)
92	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metoxi}-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	Ciclopropil-3-(2-fluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-metanol y ácido 6-(4-hidroxi-2-etil-fenil)-1-isopropil-2-metil-indol-3-carboxílico	EN/EM m/e 605,8 (M+1)
93	Ácido 1-ciclopropil-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metoxi}-2-metil-fenil}-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol y éster etílico del ácido 1-ciclopropil-6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico.	EN/EM m/e 633,8 (M+1)

Ejemplo 94Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-il]-metoxi}-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

5 Etapa 1

4-(4-Bromo-3-metil-fenoximetil)- 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol

Una solución de 4-bromo-3-metil-fenol (143 mg, 0,764 mmol) y 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (221 mg, 0,636 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se trató con carbonato potásico (89 mg, 0,637 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 60 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc al 15%/Hexanos. Las fracciones se combinaron para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 92%). CL-EM: (M+1);

Etapa 2

15 Éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metoxi}-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

Una solución de éster metílico del ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico (0,145 g, 0,459 mmol) y 4-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (229 mg, 0,504 mmol) en tolueno (5 ml) se evacuó y se volvió a cargar con N₂ tres veces. Se añadieron Pd(OAc)₂ (10 mg), 2-diciclohexilfosfina-2,6-dimetoxi-1,1'-bifenilo (38 mg) y fosfato potásico, tribásico, N-hidrato (195 mg) en agua (0,5 ml). La mezcla resultante se evacuó y se volvió a cargar con N₂ tres veces y se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 25%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 55%). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): 7,90 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,70-6,66 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H).

Etapa 3

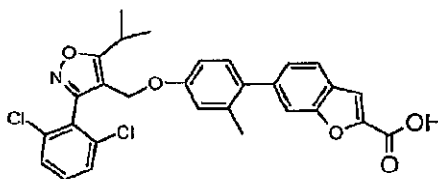
Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

Una solución de éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico (0,142 g, 0,252 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) se trató con hidróxido sódico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con HCl (1,0 N, 1,0 ml) y se concentró para dar un residuo. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con EtOAc al 25%-50%/Hexanos. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. CL-EN/EM m/e 546,0 (M-1)

Los compuestos en la Tabla 6 se prepararon esencialmente de acuerdo con la preparación de ácido 6-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico.

Tabla 6

Ej.	Nombre	Material de partida	Datos físicos
95	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol, 4-bromo-3-metil-fenol y éster metílico del ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 564. (M-1)
96	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol, 4-bromo-3-metil-fenol y éster metílico del ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 562,2 (M-1)
97	Ácido (6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-3-il)-acético	4-bromometil-3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol, 4-bromo-3-metilfenol y éster metílico del ácido [6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-acético	CL-EN/EM m/e 565 (M-1)
98	ácido (6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo [b]tiofen-3-il)-acético	4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol, 4-bromo-3-metil-fenol y éster metílico del ácido [6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-acético	CL-EN/EM m/e 564. (M-1)
99	Ácido (6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-3-il)-acético	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol, 4-Bromo-3-metil-fenol y éster metílico del ácido [6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-acético	CL-EN/EM m/e 577. (M-1)

15 **Ejemplo 100**Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil}-benzofuran-2-carboxílico

Etapa 1

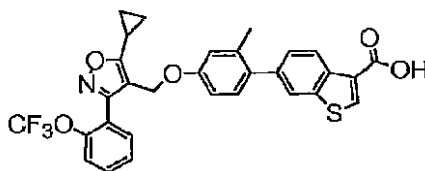
20 Éster terc-butílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-2-carboxílico

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmol) y 4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol (110 mg, 0,31 mmol) en DMF (1,0 ml) se trató con carbonato potásico (72 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 60 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice y se enjuagó con EtOAc al 20%/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (124 mg, 80%). CL-EN/EM m/e 593,7 (M+1);

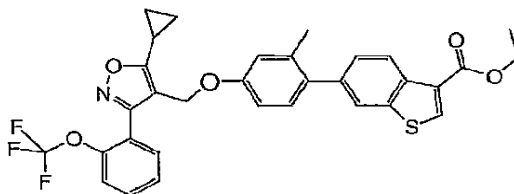
Etapa 2

Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-2-carboxílico

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-2-carboxílico (65 mg, 0,011 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 54%). CL-EN/EM m/e 537,8 (M+1).

Ejemplo 101Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílicoÁcido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Etapa 1



Éster etílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Una solución de agua (850 ml), carbonato potásico (212,08 g, 1,5345 mol, 3 equiv.), dioxano (500 ml), éster etílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (175 g, 0,6138 mol, 1,2 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (35,47 g, 0,03 mol, 0,06 equiv.) se calentó a reflujo (87-90 °C). Una solución de 5-ciclopropil-4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol en bruto (0,5115 mol, 1 equiv.) en dioxano (1 l) se añadió durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a reflujo. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción combinada se vertió en una mezcla de salmuera (5 l) y EtOAc (3 l) con agitación. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (3 l). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (2 l). La fase orgánica se separó y se lavó de nuevo con salmuera (2 l). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se secó al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo (737 g).

El aceite (737 g) se disolvió en EtOAc (500 ml). Se añadió heptano hasta que la solución se volvió turbia y el aceite se separó (~3 l). La solución turbia resultante se agitó durante 1 h. La suspensión se filtró y la torta de filtro se lavó con heptano (200 ml). El filtrado combinado se purificó mediante cromatografía en columna, en columnas de gel de sílice (2 x 1,5 Kg), eluyendo con EtOAc (del 5 al 20 %) en heptano. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo pálido (401 g). Las fracciones de producto impuras se concentraron (~200 g de aceite) y la purificación de gel de sílice se repitió usando 2 Kg de gel de sílice. Las fracciones adecuadas se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido espeso (496 g, 99 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, J=3, 8,4), 7,12 (d, 1H, J=8,4), 6,8-6,7 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,35 (c, 2H, J=7,2), 2,39 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, J=7,3), 1,2-1,08 (m, 4H).

Etapa 2

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Solución A: Una solución de éster etílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (470 g) en EtOH (1,8 l) se calentó a 40 °C.

- 5 Solución B: En un matraz separado, se añadió NaOH al 50% (158,6 g, 1,9825 mol, 2,5 equiv.) en agua (125 ml) y EtOH (600 ml).

10 La solución B se añadió mediante un embudo de adición a la Solución A a 40-50 °C, a una velocidad tal, que se previno la formación de una cantidad de sólidos significativa. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a 65-75 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (3 l), EtOAc (2,5 l), y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico (3 l). Las fases acuosas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 l). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 l), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo pálido (480 g). El aceite de co-evaporó con EtOH (1 l) y se disolvió (510 g) en MeOH (1,2 l).

- 15 Una solución del compuesto del título en bruto, en MeOH se añadió gota a gota durante 3 h a agua (8 l) con agitación. La suspensión resultante se agitó durante 2 h más a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 l) y se secaron en un horno de vacío a 40 °C.

20 El compuesto del título húmedo (530 g) se añadió en porciones a MeOH (1,2 l) a 50-60 °C. La suspensión resultante se calentó a reflujo (64 °C) y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La suspensión se enfrió a 0-5 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con MeOH frío (200 ml, -20 °C). El producto se secó en un horno de vacío 40 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (354 g, 78.9%). HPLC: 99,5% área. Análisis elemental para C₃₀H₂₂F₃NO₅S: Teoría: 63,71% C, 3,92% H, 2,48 % N. Encontrado: 63,10 % C, 3,83 % H, 2,51 % N. Este procedimiento proporcionó la Forma II cristalina: comienzo de fusión 151,22 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,93 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, 1H, J = 8,4), 7,97 (m, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H, J = 1,8, 8,4), 7,13 (d, 1H, J = 8,4), 6,82-6,72 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,2-1,18 (m, 4H).

25 Se recogieron patrones de XRD de 4 a 40 grados en 2-theta usando una fuente de CuK (λ = 1,54056 Angstroms) y una fuente de energía de 40 kV y 50 mA.

Ángulo 2-Theta°	XRD de Forma II	
	valor de d (Angstrom)	Intensidad (%)
6,914	12,77	29,1
8,305	10,64	19,6
9,901	8,93	11,2
10,778	8,20	8,8
12,067	7,33	35,9
12,233	7,23	39,7
13,845	6,39	14,6
14,104	6,27	100,0
16,521	5,36	50,0
16,848	5,26	19,0

Ángulo 2-Theta°	(Continuación)	
	valor de d (Angstrom)	Intensidad (%)
17,065	5,19	33,1
17,976	4,93	33,2
18,514	4,79	31,7
18,920	4,69	17,8
19,307	4,59	28,9
19,838	4,47	11,2
20,113	4,41	41,2
20,807	4,27	96,4
21,775	4,08	21,0
22,769	3,90	13,6
23,169	3,84	61,5
23,694	3,75	9,2
24,311	3,66	9,6
25,025	3,56	7,9
26,038	3,42	29,3
28,358	3,14	18,1
30,490	2,93	17,7
30,818	2,90	8,3

5 Procedimiento de Forma I. El compuesto del título (400 mg) se mezcló con MeOH (15 ml) y se calentó a aproximadamente 64 °C. Se añadió gota a gota agua (4-5 ml) hasta justo antes del punto al que no podía llegar la solución sin calentamiento. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación lenta. Los sólidos se filtraron, se lavaron con agua y se secaron mediante succión para proporcionar el compuesto del título (365 mg, 91 %) como la Forma I cristalina: comienzo de fusión 124,54 °C

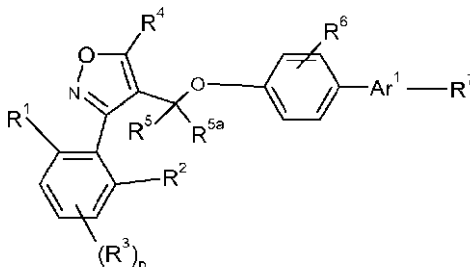
Ángulo 2-Theta°	XRD de Forma I	
	valor d (Angstrom)	Intensidad (%)
8,759	10,09	56,0
10,087	8,76	11,1
10,343	8,55	36,4
10,476	8,44	100,0
12,837	6,89	24,5
13,246	6,68	56,7

ES 2 452 031 T3

Ángulo 2-Theta°	(Continuación)	
	valor d (Angstrom)	Intensidad (%)
13,588	6,51	99,5
14,091	6,28	75,1
14,449	6,13	74,1
15,559	5,69	73,5
15,848	5,59	22,7
16,324	5,43	43,5
17,579	5,04	19,9
18,490	4,79	19,4
18,899	4,69	26,6
19,169	4,63	60,9
19,323	4,59	44,3
19,969	4,44	25,8
20,767	4,2 7	13,9
21,040	4,2 2	40,5
21,444	4,14	12,3
22,989	3,87	25,8
23,410	3,80	81,9
23,998	3,71	29,0
25,416	3,50	27,2
25,552	3,48	55,4
27,373	3,26	24,5
28,411	3,14	19,5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



p es 0 o 1;

5 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -haloalcoxi C₁-C₆, halo, -SR¹¹ y -S-haloalquilo C₁-C₃;

cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -alcoxi C₁-C₆, -haloalcoxi C₁-C₆ y halo;

10 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₈, -alquilcicloalquilo C₄-C₈, -alcoxi C₁-C₆ y -haloalcoxi C₁-C₆;

R^5 y R^{5a} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y -alquilo C₁-C₃;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₆, -haloalquilo C₁-C₆ y halo;

15 Ar^1 se selecciona entre el grupo que consiste en indolilo, piridinilo, tienilo, benzotienilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo y tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, -alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, -alquil C₁-C₄-O₂-alquilo C₁-C₂, -alquilo C₁-C₄-S-alquilo C₁-C₂, -alquil C₁-C₄-NR¹⁰R¹¹, fenilo, -alquil C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄ y -NHC(O)R¹⁰;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂COOR¹⁰, -COOR¹⁰, -CONR¹¹R¹¹, -C(O)NHSO₂-alquilo C₁-C₄, -C(O)NHSO₂R¹², oxadiazolotona y oxadiazolona;

20 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -alquilo C₁-C₄ y fenilo;

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o -alquilo C₁-C₆;

R^{12} es -alquilo C₁-C₆ o fenilo opcionalmente sustituido con -alquilo C₁-C₃, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que

25 p es 0 o 1;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, CF₃ y OCF₃;

R^3 es flúor, cloro, CF₃, SCF₃ o OCF₃;

R^4 es H, isopropilo o ciclopropilo;

R^5 y R^{5a} se selecciona independientemente entre H o metilo;

30 Ar^1 es indolilo, piridinilo, tienilo, tiazolilo y benzotienilo cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, CF₃, -CH₂CH₂SCH₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂ y fenilo;

R^6 es hidrógeno o metilo;

35 R^7 es -COOH, -COO-alquilo C₁-C₂, -CONHSO₂alquilo C₁-C₄, -CONHSO₂fenilo, -CONHSO₂fenilmetilo, oxadiazolona y tiadiazolona;

cada R¹⁰ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆; y

R^{12} es fenilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que cada p es 0; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en cloro, fluoro, trifluorometilo y trifluorometoxi; R^4 es isopropilo o ciclopropilo; R^5 y R^{5a} son ambos hidrógeno; R^6 es hidrógeno, metilo, etilo o cloro; Ar^1 es tienilo, benzotienilo, indolilo o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, ciclopropilo, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂SCH₂, CH₂CH₂OCH₂ y fenilo; y R^7 es COOH, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 4. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico,

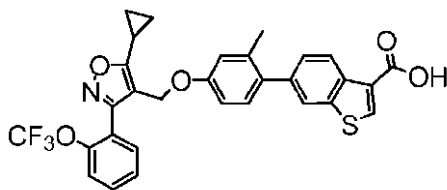
Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico,

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,

Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,

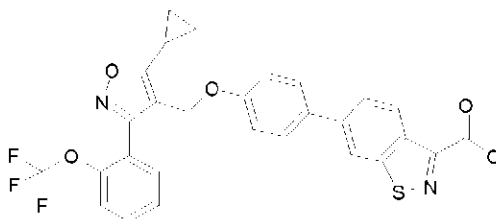
- Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico,
 5 Ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil}-1-isopropil-1H-indol-3-
 10 carboxílico,
 Ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil-1H-indol-3-
 carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílicoacid,
 15 Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico,
 20 Ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico,
 Ácido5-(4-(5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 5-(4-(5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 2-(4-(5-Ciclopropil-3-(2-fluoro-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-
 25 carboxílico,
 Ácido 2-(4(5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi)-2-metil-fenil)-4-metil-thiazol-5-carboxílico,
 Ácido 5-(4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido 2-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiazol-5-carboxílico,
 30 Ácido 2-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico,
 Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3- carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico,
 Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzo[b]tiofeno-3-
 35 carboxílico,
 Ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-
 carboxílico y
 Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil}-2-metil-benzofuran-
 3-carboxílico,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 5. El compuesto 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo [b]tiofeno-3-
 carboxílico



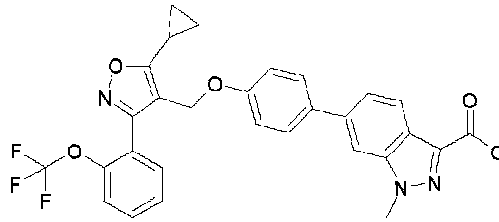
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 6. El compuesto ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-
 3-carboxílico



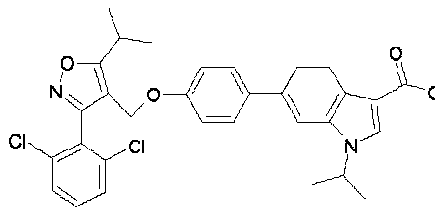
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto ácido 6-{4-[3-(2,6-cloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

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

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en terapia.

15 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de dislipidemia y enfermedades relacionadas.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de diabetes y sus complicaciones.