

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 578**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 419/04 (2006.01)

C07D 275/02 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021775**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15134039**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14714057 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.04.2018 EP 3114123**

54 Título: **Derivados de isotiazol como agonistas GPR120 para el tratamiento de diabetes de tipo II**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.06.2018

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:
ILLIG, CARL R.;
PLAYER, MARK R. y
ZHANG, XUQING

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 673 578 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).

Derivados de isotiazol como agonistas GPR120 para el tratamiento de diabetes de tipo II**Descripción**5 REFERENCIA CRUZADA A APLICACIONES RELACIONADAS

[0001] No aplicable.

10 CAMPO DE LA INVENCION

10 [0002] La presente invención se refiere a nuevos derivados de isotiazol y tiofeno que son agonistas de GPR120 y son útiles para el tratamiento de trastornos que se ven afectados por la modulación del receptor GPR120. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, a procesos para preparar dichos compuestos y composiciones, y al uso de dichos compuestos o composiciones farmacéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades, síndromes y trastornos, que incluyen obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, niveles elevados de LDL, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad.

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 [0003] Se está desarrollando una epidemia de diabetes mellitus en todo el mundo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) que informa una prevalencia mundial de 177 millones de pacientes con diabetes. Se estima que la incidencia de todas las formas de diabetes asciende aproximadamente al 2,8% de la población mundial. El número de pacientes diabéticos recién diagnosticados aumenta en un 4-5% por año. Se prevé que la cantidad total de personas con diabetes en todo el mundo aumente a 366 millones (prevalencia del 4,4%) en 2.030. La diabetes de tipo 2 representa aproximadamente el 95% de todos los casos de diabetes. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes de tipo 2 incluyen aterosclerosis, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad renal en etapa terminal, retinopatía que conduce a la ceguera, daño a los nervios, disfunción sexual, infecciones frecuentes y úlceras del pie difíciles de tratar, que a veces dan como resultado la amputación de la extremidad inferior. Los diabéticos tienen el doble de probabilidades de desarrollar enfermedades cardiovasculares o tener un accidente cerebrovascular, de 2 a 6 veces más probabilidades de tener ataques isquémicos transitorios, y de 15 a 40 veces más probabilidades de requerir amputación de miembros inferiores en comparación con la población general. El costo total estimado de la diabetes en 2007 en los Estados Unidos fue de \$ 174 mil millones, incluidos \$ 116 mil millones en gastos médicos. Los componentes más importantes de los gastos médicos atribuidos a la diabetes son la atención hospitalaria (50% del costo total), medicamentos e insumos para la diabetes (12%), recetas minoristas para tratar las complicaciones de la diabetes (11%) y consultas médicas (9%) . Esto puede estar relacionado con la falta de eficacia duradera de las terapias farmacológicas actuales para la diabetes de tipo 2 (> 50% Los pacientes tipo 2 no alcanzan el control de glucosa en sangre con los medicamentos orales actuales después de 5 años de tratamiento). Existe un consenso general de que existe una necesidad considerable de una mejor conciencia, diagnóstico y nuevos y más efectivos tratamientos farmacológicos para la diabetes.

45 [0004] El GLP-1 se secreta a partir de células específicas en el colon después de una comida y es un regulador clave de la homeostasis de la glucosa, que une el intestino, el cerebro y el páncreas. El GLP-1 potencia la secreción de insulina, reduce la secreción de glucagón y preserva la función de las células β al tiempo que mejora la saciedad. Los niveles de GLP-1 posprandial se reducen en los diabéticos de tipo 2 y se elevan dramáticamente después de la cirugía de derivación gástrica, lo que contribuye a la mejoría de la diabetes de tipo 2 en estos pacientes. Los enfoques que prolongan la vida media de GLP-1 (JANUVIA (Merck), GALVUS (Novartis)) o activan el receptor GLP-1 (BYETTA (Amylin)) han sido aprobados recientemente para su uso en diabetes de tipo 2.

50 [0005] La hiperinsulinemia en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 resulta de la resistencia a la insulina periférica, junto con una secreción de insulina pancreática inadecuada y niveles elevados de glucagón. Existe una fuerte correlación entre la obesidad y la resistencia periférica a la insulina y la hiperinsulinemia. La acumulación de ácidos grasos libres en tejidos sensibles a la insulina distintos de la grasa (es decir, el músculo y el hígado) da como resultado la resistencia a la insulina en el tejido. Además, los ácidos grasos libres tienen un efecto directo sobre el páncreas y en el colon y estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa y la liberación de GLP-1 con exposición aguda, mientras que la exposición crónica a ácidos grasos libres afecta la secreción de insulina y se hace tóxica para la célula β . En el hígado, la hiperinsulinemia per se ha sido relacionada con la exacerbación de la resistencia a la insulina al aumentar la acumulación de ácidos grasos en el hígado y la producción de glucosa hepática, creando un círculo vicioso de progresión de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas actuales solo abordan parcialmente la compleja patología de los ácidos grasos libres en la exacerbación de la diabetes. Los agentes que actúan tanto en el hígado como en el páncreas, directa o indirectamente a través de la liberación de GLP-1, ya sea individualmente o en combinación con el tratamiento actual, podrían mejorar significativamente el control de la glucosa mientras que mantienen la función de las células β . Los agentes que potencian la liberación de GLP-1 también tienen la capacidad de reducir el peso, proporcionando beneficios adicionales.

[0006] El GPR120 es un receptor acoplado a la proteína g transmembrana (GPCR) que se expresa predominantemente en el intestino y adiposo. GPR120 funciona como un receptor para ácidos grasos libres de cadena larga (FFA). La estimulación aguda con FFA de GPR120 en líneas celulares que expresan GLP-1 amplifica la liberación de GLP-1. La administración de ácido α -linolénico en el colon de ratones aumenta GLP-1 y potencia la liberación de insulina después de un tratamiento con glucosa. En contraste con los agonistas de GPR40, la literatura existente sugiere que un agonista de GPR120 potenciaría la secreción de insulina y reduciría el glucagón indirectamente a través de la liberación de GLP-1. GPR120 también se expresa en adiposo, con expresión inducida durante la diferenciación. La inhibición de expresión GPR120 en adipocitos 3T3-L1 ha demostrado reducir la diferenciación de adipocitos. El papel del receptor en las células adiposas o del gusto de la lengua, donde también se ha encontrado, sigue sin estar claro.

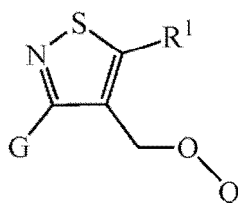
[0007] GPR120 es un GPCR acoplado a Gq que actúa como receptor de ácidos grasos de cadena larga. Pertenece a una familia de GPCR de unión a lípidos que incluyen GPR 40, 41, 43. Funcionalmente, el homólogo más cercano a GPR120 es GPR40. Los receptores GPR120 de rata y ratón clonados se han clonado y tienen >85% de homología con el receptor humano. GPR120 emite señales a través de Gq para elevar los niveles de Ca^{2+} intracelular, así como activar las cascadas de transducción de señal quinasa MAP. La activación del flujo de calcio del GPR120 y la activación de PKC es probablemente la manera en que los FFA contribuyen a la liberación de GLP-1 en la célula L.

[0008] Aunque se conoce relativamente poco acerca de GPR120 debido a la falta de herramientas farmacológicas selectivas potentes o un fenotipo metabólico documentado de ratones knock-out GPR120, el potencial para elevar GLP-1 desde una perspectiva de molécula pequeña es atractivo como un enfoque novedoso para una necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 y trastornos relacionados. Los efectos beneficiosos de elevar GLP-1 ya están bien validados en la clínica y, además de mejorar la homeostasis de glucosa, ofrecen el potencial de pérdida de peso. Por lo tanto, los agonistas de GPR120 pueden ser complementarios a las terapias existentes para la diabetes que afectan la sensibilidad a la insulina en el hígado y aquellas que preservan la función de las células β .

[0009] El documento WO 2010/048207 divulga un agonista del receptor de ryl GPR120.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0010] La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)

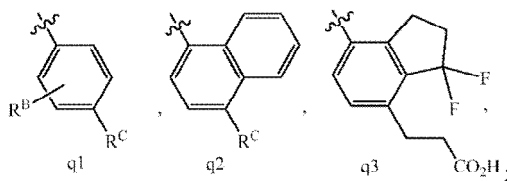


Formula (I)

donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, 4-metilciclohex-1-en-1-ilo, trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son alquilo C₁₋₂, metoxi, cloro, fluoro o trifluorometilo;

Q se selecciona del grupo que consiste en q1 a q3

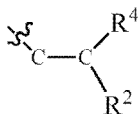


donde

R^B está ausente, o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, fluoro, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo y trifluorometoxi; con la condición de que R^B no sea más que uno de etilo, metoxi, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo,

difluorometilo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
R^C es

5



10

R² es hidroximetilo o carboxi; R⁴ es hidrógeno o metilo;

G es

15

- i) cloro;
- ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, cloro y flúor;
- iii) tiofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente cloro;
- iv) 4-(R^A)fenilo, en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilcarbonilo y ciclopropilo;

20

en donde dicho fenilo del grupo iv) está opcionalmente independientemente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales;

25

- v) tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente trifluorometilo, cloro, metilo o metoxi; o
- vi) isotiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente trifluorometilo, cloro, metilo o metoxi;

o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

[0011] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, que consiste en y/o consiste esencialmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35

[0012] También se proporcionan procedimientos para hacer una composición farmacéutica que comprende, que consiste en, y/o consiste esencialmente en mezclar un compuesto de Fórmula (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

40

[0013] La presente descripción proporciona además métodos para tratar o mejorar una enfermedad, síndrome o afección en un sujeto, que incluye un mamífero y/o un ser humano en el que la enfermedad, el síndrome o la afección se ven afectados por el agonismo de GPR120, tal como diabetes de tipo II, usando un compuesto de Fórmula (I).

45

[0014] La presente descripción también se refiere al uso de cualquiera de los compuestos descritos en este documento en la preparación de un medicamento en el que el medicamento se prepara para tratar una enfermedad o afección que se ve afectada por el agonismo de GPR120, seleccionado del grupo que consiste de la obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, intolerancia a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad, en un sujeto que lo requiere.

50

55

[0015] La presente descripción también se dirige a la preparación de derivados de isotiazol sustituidos que actúan como agonistas selectivos del receptor GPR120. Compuestos que ejemplifican la invención para uso en el tratamiento de un trastorno modulado por GPR120 seleccionado del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia alterada a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, trastorno LDL sometido a lavado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

60

65

[0016] En otra realización, la presente invención se dirige a una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de un trastorno afectado por el agonismo de GPR120 seleccionado del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral trastornada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, niveles elevados de LDL, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0017] Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" se refiere a la situación en la que cuando es posible más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

[0018] El término "alquilo", ya sea que se use solo o como parte de un grupo sustituyente, se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 1 a 8 átomos de carbono. Por lo tanto, los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C1-8) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo o a la porción alquilo de un sustituyente que contiene alquilo más grande. En los grupos sustituyentes con grupos alquilo múltiples tales como, (alquilo C₁₋₆)₂amino-, los grupos alquilo C₁₋₆ del dialquilamino pueden ser iguales o diferentes.

[0019] El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que el término "alquilo" es como se definió anteriormente.

[0020] Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen de 2 a 8 átomos de carbono, en donde una cadena de alquenilo contiene al menos un doble enlace y una cadena de alquinilo contiene al menos un triple enlace.

[0021] El término "cicloalquilo" se refiere a anillos de hidrocarburo monocíclicos o policíclicos saturados o parcialmente saturados de 3 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos anillos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantilo.

[0022] El término "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico no aromático que tiene de 3 a 10 miembros de anillo que incluyen al menos 1 átomo de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S. Incluido dentro del término heterociclilo es un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que 1 a 2 miembros son N, o un anillo cíclico no aromático de 5 a 7 miembros en el que 0, 1 o 2 miembros son N y hasta 2 miembros son O o S y al menos un miembro debe ser N, O o S; donde, opcionalmente, el anillo contiene 0 a 1 enlaces insaturados, y, opcionalmente, cuando el anillo tiene 6 o 7 miembros, contiene hasta 2 enlaces insaturados. Los miembros del anillo del átomo de carbono que forman un anillo de heterociclo pueden estar completamente saturados o parcialmente saturados. El término "heterociclilo" también incluye dos grupos heterocicloalquilo monocíclicos de 5 miembros puenteados para formar un anillo bicíclico. Dichos grupos no se consideran completamente aromáticos y no se los denomina grupos heteroarilo. Cuando un heterociclo es bicíclico, ambos anillos del heterociclo no son aromáticos y al menos uno de los anillos contiene un miembro del anillo heteroátomo. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen, y no están limitados a, pirrolinilo (incluyendo 2H-pirrol, 2-pirrolinilo o 3-pirrolinilo), pirrolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pipidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo y piperazinilo. A menos que se indique lo contrario, el heterociclo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable.

[0023] El término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico aromático insaturado de 6 a 10 miembros de carbono. Los ejemplos de anillos de arilo incluyen fenilo y naftalenilo.

[0024] El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 5 a 10 miembros de anillo y que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Incluidos dentro del término heteroarilo son anillos aromáticos de 5 o 6 miembros en donde el anillo consta de átomos de carbono y tiene al menos un miembro heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de anillos de 5 miembros, el anillo de heteroarilo contiene preferiblemente un miembro de nitrógeno, oxígeno o azufre y, además, hasta 3 nitrógenos adicionales. En el caso de los anillos de 6 miembros, el anillo de heteroarilo contiene preferiblemente de 1 a 3 átomos de nitrógeno. Para el caso en el que el anillo de 6 miembros tiene 3 nitrógenos, como máximo 2 átomos de nitrógeno son adyacentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y quinazolinilo. A menos que se indique lo contrario, el heteroarilo está unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable.

[0025] El término "halógeno" o "halo" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

[0026] El término "carboxi" se refiere al grupo -C(=O)OH.

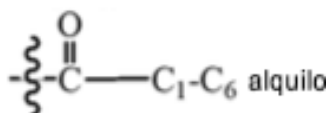
[0027] El término "formilo" se refiere al grupo -C(=O)H.

[0028] El término "oxo" se refiere al grupo (=O).

[0029] Siempre que el término "alquilo" o "arilo" o cualquiera de sus raíces de prefijo aparezca en un nombre de un

sustituyente (por ejemplo, arilalquilo, alquilamino) el nombre se debe interpretar por incluir las limitaciones dadas anteriormente para "alquilo" y "arilo". Los números designados de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆) se refieren independientemente al número de átomos de carbono en un resto alquilo, un resto arilo o en la porción alquilo de un sustituyente mayor en el que el alquilo aparece como su raíz prefija. Para los sustituyentes alquilo y alcoxi, el número designado de átomos de carbono incluye todos los miembros independientes incluidos dentro de un intervalo dado especificado. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ incluiría metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo individualmente así como subcombinaciones de los mismos (por ejemplo, C₁₋₂, C₁₋₃, C₁₋₄, C₁₋₅, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₂₋₅, etc.).

[0030] En general, bajo las reglas de nomenclatura estándar usadas a lo largo de esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe en primer lugar, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "alquilcarbonilo C₁-C₆" se refiere a un grupo de la fórmula:



[0031] El término "R" en un estereocentro designa que el estereocentro es puramente de la configuración R como se define en la técnica; asimismo, el término "S" significa que el estereocentro es puramente de la configuración S. Como se usa en este documento, los términos "*R" o "*S" en un estereocentro se usan para designar que el estereocentro es de configuración pura pero desconocida. Como se usa en el presente documento, el término "RS" se refiere a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones R y S. De forma similar, los términos "**RS" o "**SR" se refieren a un estereocentro que existe como una mezcla de las configuraciones R y S y tiene una configuración desconocida con respecto a otro estereocentro dentro de la molécula.

[0032] Los compuestos que contienen un estereocentro dibujado sin una designación de enlace estereo son una mezcla de dos enantiómeros. Los compuestos que contienen dos estereocentros, ambos dibujados sin designaciones de enlaces estereo, son una mezcla de cuatro diastereómeros. Los compuestos con dos estereocentros etiquetados como "RS" y dibujados con designaciones de enlaces estereo son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa tal como se dibuja. Los compuestos con dos estereocentros etiquetados como "**RS" y dibujados con designaciones de enlaces estereo son una mezcla de dos componentes con estereoquímica relativa desconocida. Los estereocentros sin etiquetar dibujados sin designaciones de enlaces estereo son una mezcla de las configuraciones R y S. Para estereocentros no etiquetados dibujados con designaciones de enlaces estereo, la estereoquímica absoluta es como se representa.

[0033] A menos que se indique lo contrario, se pretende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una ubicación particular en una molécula sea independiente de sus definiciones en cualquier parte de esa molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente mediante técnicas conocidas en la técnica, así como esos métodos establecidos aquí.

[0034] El término "sujeto" se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

[0035] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico, que incluye un compuesto de la presente invención, que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio o el alivio parcial de los síntomas de la enfermedad, síndrome, afección o trastorno que se está tratando.

[0036] El término "composición" se refiere a un producto que incluye los ingredientes especificados en cantidades terapéuticamente efectivas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

[0037] El término "agonista de GPR120" pretende abarcar un compuesto que interacciona con GPR120 para aumentar sustancialmente su actividad catalítica, aumentando así las concentraciones de su(s) sustrato(s).

[0038] El término "modulado por GPR120" se usa para referirse al estado de ser afectado por la modulación del receptor GPR120, que incluye, pero no se limita al estado de la mediación del receptor GPR120, para el tratamiento de una enfermedad o condición como la obesidad o la diabetes de tipo II.

[0039] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "trastorno modulado por el receptor GPR120" significará cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizada porque al menos uno de sus síntomas característicos se alivia o elimina después del tratamiento con un agonista del receptor GPR120. Los

ejemplos adecuados incluyen, entre otros, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia alterada a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevada, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad; preferiblemente, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, dislipidemia o síndrome metabólico X; más preferiblemente, diabetes mellitus de tipo II o dislipidemia.

[0040] Como se usa en el presente documento a menos que se indique lo contrario, el término "trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad" significará cualquier enfermedad, trastorno o afección cardiovascular en la que la obesidad o la diabetes (preferiblemente, diabetes de tipo II) desempeñan un papel en el inicio o la exacerbación de dicho trastorno o condición. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hipertensión, aterosclerosis y fibrosis cardíaca.

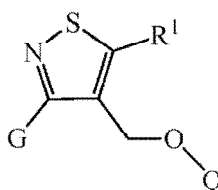
[0041] Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "afectar" o "afectado" (cuando se refiere a una enfermedad, síndrome, afección o trastorno que se ve afectado por el agonismo de GPR120) incluye una reducción en la frecuencia y/o gravedad de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno; y/o incluir la prevención del desarrollo de uno o más síntomas o manifestaciones de dicha enfermedad, síndrome, afección o trastorno o el desarrollo de la enfermedad, afección, síndrome o trastorno.

[0042] Los compuestos de la presente invención son útiles en métodos para tratar o mejorar una enfermedad, un síndrome, una afección o un trastorno que se ve afectado por el agonismo del receptor GPR120. Tales métodos comprenden, consisten en y/o consisten esencialmente en administrar a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano que necesita dicho tratamiento, mejora y/o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0043] En particular, los compuestos de Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son útiles para tratar o mejorar enfermedades, síndromes, afecciones o trastornos tales como obesidad y diabetes de tipo II.

[0044] Más particularmente, los compuestos de Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo son útiles para tratar o mejorar la diabetes de tipo II, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la presente.

[0045] Las realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto de Fórmula (I)

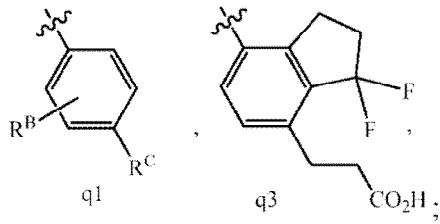


Formula (I)

donde

- a) R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son alquilo C₁₋₂, metoxi, cloro o flúor;
- b) R¹ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son metilo, metoxi, cloro o flúor;
- c) Q se selecciona del grupo que consiste en q1 y q3

5



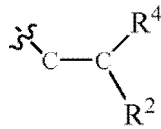
10

donde

15

R^B está ausente o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, fluoro y trifluorometilo; con la condición de que R^B no sea más que uno de etilo, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
 R^C es

20



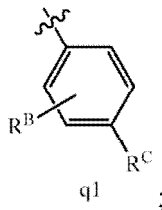
25

R^2 es hidroximetilo o carboxi; y
 R^4 es hidrógeno o metilo;

30

d) Q es q1

35



40

donde

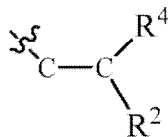
45

R^B está ausente o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, fluoro y trifluorometilo; con la condición de que R^B no sea más que uno de los sustituyentes trifluorometilo;

50

R^C es

55



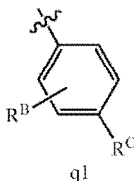
60

R^2 es hidroximetilo o carboxi; y
 R^4 es hidrógeno o metilo;

e) Q es q1

65

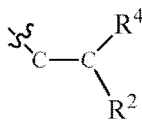
5



10 donde

R^B es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo y flúor;
R^C es

15

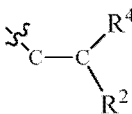


20

R² es hidroximetilo o carboxi; y
R⁴ es hidrógeno o metilo;

25 f) R^C es

30



35

R² es carboxi; y
R⁴ es hidrógeno;

g) G es

- 40 i) cloro;
ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, cloro y flúor;
iii) 4-(R^A)fenilo, en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, flúor, cloro, ciano y trifluorometilo;

45 en donde dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales; o

iv) tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente cloro o metoxi;

50 h) G es

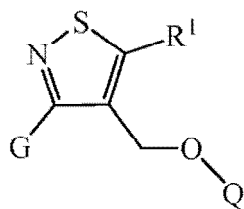
- i) cloro;
ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro y flúor; o
55 iii) 4-(R^A)fenilo, en donde R^A se selecciona del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor, cloro y trifluorometilo;

en donde dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales;

60

y cualquier combinación de las realizaciones a) hasta h) anteriores, con la condición de que se entienda que se excluyen las combinaciones en las que se combinarían diferentes realizaciones del mismo sustituyente; o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 **[0046]** Una realización de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I)

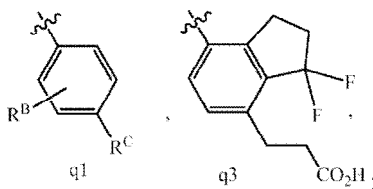


10 Formula (I)

15 donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son alquilo C₁₋₂, metoxi, cloro o flúor;

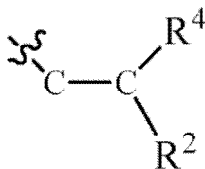
20 Q se selecciona del grupo que consiste en q¹ y q³



30 donde

R^B está ausente o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, fluoro y trifluorometilo; con la condición de que R^B no sea más que uno de etilo, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi;

35 R^C es



45 R² es hidroximetilo o carboxi;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

G es

50 i) cloro;

ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, cloro y flúor;

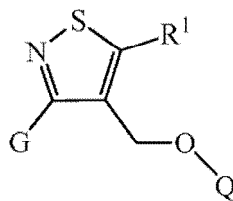
55 iii) 4-(R^A)fenilo, en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, flúor, cloro, ciano y trifluorometilo;

en el que dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales; o

60 iv) tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente cloro o metoxi;

o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0047] Una realización de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I)

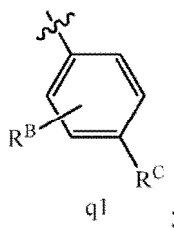


10 Formula (I)

15 donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son metilo, metoxi, cloro o flúor;

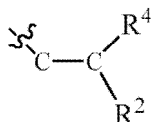
Q es q1



30 donde

R^B está ausente o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, fluoro y trifluorometilo; con la condición de que R^B no sea más que uno de los sustituyentes trifluorometilo;

R^C es



45 R² es hidroximetilo o carboxi;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

50 G es

i) cloro;

ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, cloro y flúor;

55 iii) 4-(R^A)fenilo, en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, flúor, cloro, ciano y trifluorometilo;

en donde dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales; o

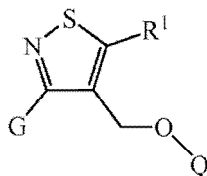
60 iv) tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente cloro o metoxi;

o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0048] Una realización de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I)

65

5



10

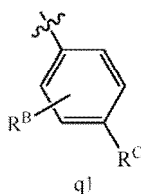
Formula (I)

donde

15

R¹ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son metilo, metoxi, cloro o flúor;
Q es q¹

20



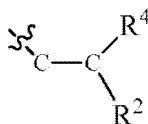
25

donde

30

R^B es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo y flúor;
R^C es

35



40

R² es hidroximetilo o carboxi;
R⁴ es hidrógeno o metilo;

G es

45

i) cloro;
ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro y flúor; o
iii) 4-(R^A)fenilo, en donde R^A se selecciona del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor, cloro y trifluorometilo;
en el que dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales;

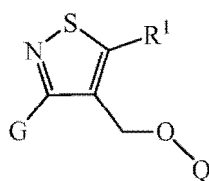
50

o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

[0049] Una realización de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I)

60

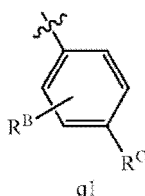


65

Formula (I)

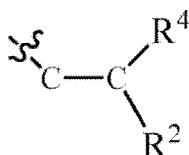
donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son metilo, metoxi, cloro o flúor;
Q es q1



donde

R^B es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo y flúor;
R^C es



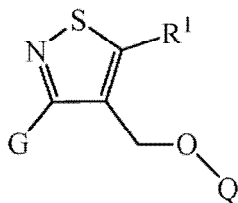
R² es carboxi;
R⁴ es hidrógeno;

G es

i) cloro;
ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro y flúor; o
iii) 4-(R^A)fenilo, en donde R^A se selecciona del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor, cloro y trifluorometilo;
en el que dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales;

o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0050] En una realización adicional de la presente invención, se trata de un compuesto de Fórmula (I)



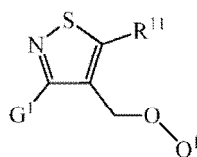
Formula (I)

seleccionado del grupo que consiste en

Cpd **252**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico;
Cpd **253**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;
Cpd **254**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
Cpd **255**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2,4-dimetilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
Cpd **256**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(2,4-dimetilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;

- Cpd **257**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-metilfenilo)propanoico;
 Cpd **258**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-metoxifenilo)propanoico;
 Cpd **259**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(2-clorofenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **260**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(2-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **261**, ácido 3-(4-[[3-(4-cianofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico;
 Cpd **262**, ácido 3-(4-[[3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol;
 Cpd **263**, ácido 3-(4-[[3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de metilo;
 Cpd **264**, ácido 3-(4-[[3-(4-cianofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico;
 Cpd **265**, ácido 3-(4-[[3-(5-Cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoico;
 Cpd **266**, ácido 3-(4-[[3-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3-fluorofenilo)-2-metilpropanoico;
 Cpd **267**, ácido 3-(3,5-Difluoro-4-[[3-(2-metoxi-1,3-tiazol-5-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
 Cpd **268**, ácido 3-(4-[[3-(2-Metoxi-1,3-tiazol-5-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico;
 Cpd **269**, ácido 3-(4-[[3-(2-Cloro-1,3-tiazol-5-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico;
 Cpd **270**, ácido 3-(4-[[3-(5-cloropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico;
 Cpd **271**, ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(5-metoxipiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
 Cpd **272**, ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(trifluorometilo)-3,5'-biisotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
 Cpd **273**, ácido 3-(4-[[3-(5-etilpiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico;
 Cpd **274**, ácido 3-[4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(difluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **275**, ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-metilfenilo)propanoico;
 Cpd **276**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(4-metilciclohex-1-en-1-ilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **277**, ácido 3-(7-[[3-Cloro-5-(4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo)propanoico;
 Cpd **278**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(1,1-difluoroetilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **279**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(1-fluoroetilo)fenilo]propanoico;
 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

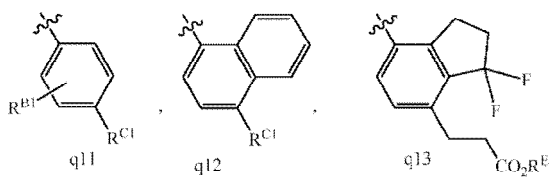
[0051] Una realización de la presente invención se dirige adicionalmente a compuestos de Fórmula (II) que son útiles como precursores de compuestos de Fórmula (I)



Formula (II)

donde

- R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, 4-metilciclohex-1-en-1-ilo, trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son alquilo C₁₋₂, metoxi, cloro, fluoro o trifluorometilo;
 Q¹ se selecciona del grupo que consiste en q11 a q13

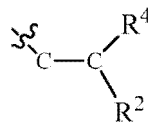


donde

- R^{B1} está ausente, o R^{B1} es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, fluoro, cloro, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo y

trifluorometilo; con la condición de que R^{B1} no sea más que uno de etilo, metoxi, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo o trifluorometoxi;

R^E es C₁₋₄alquilo;
R^{C1} es



R² es C₁₋₄alcoxycarbonilo;
R⁴ es hidrógeno o metilo;

G¹ es

- i) cloro;
- ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, cloro y flúor;
- iii) tiofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente cloro;
- iv) 4-(R^A)fenilo, en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilcarbonilo y ciclopropilo;

en donde dicho fenilo del grupo iv) está opcionalmente independientemente sustituido adicionalmente con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales;

- v) tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente trifluorometilo, cloro, metilo o metoxi; o
- vi) isotiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente trifluorometilo, cloro, metilo o metoxi;

o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0052] En una realización adicional, la presente invención está dirigida a un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene una CE₅₀ medida de acuerdo con el procedimiento β-arrestina A enseñado en Ejemplo Biológico 1, (que sigue en este documento) de menos de 1,0 μM, preferiblemente menos de aproximadamente 0,500 μM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,200 μM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 μM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,050 μM.

[0053] En una realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), en la que el compuesto de Fórmula (I) tiene una CE₅₀ medida de acuerdo con el procedimiento de Calcio A enseñado en el Ejemplo Biológico 2 (que sigue a continuación) de menos de aproximadamente 1,0 μM, preferiblemente menos de aproximadamente 0,500 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,200 μM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 μM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,050 μM.

[0054] Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de Fórmula (I) se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) o de sus formas de sal farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de Fórmula (I) portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados tales como sales de amonio cuaternario. Por tanto, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glutamato, glicolilariosanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isocianato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfado, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, patoato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclató, tosilato, trietioduro y valerato.

[0055] Los ácidos y bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-

acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactérico, ácido gíncico, ácido glucoheptonico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecílico; y bases que incluyen amoníaco, L-arginina, benethamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietilo)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietilo)-pirrolidina, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

[0056] Las realizaciones de la presente invención incluyen profármacos de compuestos de Fórmula (I). En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos para tratar o prevenir realizaciones de la presente invención, el término "administrar" abarca el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades, afecciones, síndromes y trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no ser específicamente descrito, pero que se convierte en el compuesto especificado in vivo después de la administración a un paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0057] Cuando los compuestos según las realizaciones de esta invención tienen al menos un centro quiral, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y, como tales, están destinados a ser incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también están destinados a estar abarcados dentro del alcance de esta invención. El experto en la materia entenderá que el término compuesto tal como se usa en la presente memoria, pretende incluir compuestos solvatados de Fórmula (I).

[0058] Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con ciertas realizaciones de la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros componentes mediante técnicas estándar tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo tal como ácido (-)-di-p-toluóilo-d-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluóilo-1-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

[0059] Una realización de la presente invención se dirige a una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, que consiste en, y/o consiste esencialmente en el enantiómero (+) de un compuesto de Fórmula (I) donde dicha composición es sustancialmente libre del isómero (-) de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre significa menos de aproximadamente 25%, preferiblemente menos de aproximadamente 10%, más preferiblemente menos de aproximadamente 5%, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 2% e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 1% de (-)-isómero calculado como

$$\% (+) - \text{enantiómero} = \frac{(\text{masa } (+) - \text{enantiómero})}{(\text{masa } (+) - \text{enantiómero}) + (\text{masa } (-) - \text{enantiómero})} \times 100$$

[0060] Otra realización de la presente invención es una composición, que incluye una composición farmacéutica, que comprende, y consiste esencialmente en el enantiómero (-) de un compuesto de Fórmula (I) en el que dicha composición es sustancialmente libre del isómero (+) de dicho compuesto. En el presente contexto, sustancialmente libre de medios de menos de aproximadamente 25%, preferiblemente menos de aproximadamente 10%, más preferiblemente menos de aproximadamente 5%, incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 2% e incluso más preferiblemente menos de aproximadamente 1% de (+)- isómero calculado como

$$\%(-) - \text{enantiómero} = \frac{(\text{masa } (-) - \text{enantiómero})}{(\text{masa } (+) - \text{enantiómero}) + (\text{masa } (-) - \text{enantiómero})} \times 100$$

5

[0061] Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de las diversas realizaciones de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales tales como los descritos en *Protective Groups in Organic Chemistry*, Segunda Edición, JFW McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

10

15

[0062] Aunque los compuestos de las realizaciones de la presente invención (que incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar solos, en general se administrarán en mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica o veterinaria estándar. Por lo tanto, realizaciones particulares de la presente invención se refieren a composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden compuestos de Fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, excipiente farmacéuticamente aceptable y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20

25

[0063] A modo de ejemplo, en las composiciones farmacéuticas de las realizaciones de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) pueden mezclarse con cualquier (cualesquiera) aglutinante(s) adecuado(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de recubrimiento, agente(s) solubilizante(s) y combinaciones de los mismos.

30

[0064] Las formas de dosificación oral sólidas, tales como tabletas o cápsulas, que contienen los compuestos de la presente invención se pueden administrar en al menos una forma de dosificación a la vez, según sea apropiado. También es posible administrar los compuestos en formulaciones de liberación sostenida.

35

[0065] Las formas orales adicionales en las que se pueden administrar los compuestos de la presente invención incluyen elixires, soluciones, jarabes y suspensiones; cada uno contiene opcionalmente agentes aromatizantes y colorantes.

40

[0066] Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar por inhalación (intratraqueal o intranasal) o en la forma de un supositorio o pesario, o se pueden aplicar tópicamente en la forma de una loción, solución, crema, pomada o espolvorear polvo. Por ejemplo, se pueden incorporar en una crema que comprende, que consiste en, y/o consiste esencialmente en una emulsión acuosa de polietilenglicoles o parafina líquida. También se pueden incorporar, a una concentración de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso de la crema, en una pomada que comprende, que consiste en, y/o que consiste esencialmente en una base de cera o parafina blanda junto con cualquier estabilizador y conservantes según se requiera.

45

[0067] Un medio alternativo de administración incluye la administración transdérmica usando una piel o parche transdérmico. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención (así como los compuestos de la presente invención solos) también pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, intracavernosamente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intradérmicamente o intratecalmente. En este caso, las composiciones también incluirán al menos uno de un vehículo adecuado, un excipiente adecuado y un diluyente adecuado.

50

[0068] Para la administración parenteral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, suficientes sales y monosacáridos para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

55

[0069] Para la administración bucal o sublingual, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de tabletas o pastillas, que se pueden formular de una manera convencional.

60

[0070] A modo de ejemplo adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen al menos uno de los compuestos de Fórmula (I) como ingrediente activo se pueden preparar mezclando el (los) compuesto(s) con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un diluyente farmacéuticamente aceptable, y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo, el excipiente y el diluyente pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral, etc.). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones, los vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, polvos, cápsulas y tabletas, los vehículos, excipientes y diluyentes

65

adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse opcionalmente con sustancias tales como azúcares o recubrirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción y desintegración. Para administración parenteral, el vehículo, el excipiente y el diluyente generalmente incluirán agua estéril, y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad y la conservación de la composición. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados tales como solubilizantes y conservantes.

[0071] Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo incluye un intervalo de dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, o cualquier cantidad o intervalo particular en el mismo, en particular de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o rango particular en el mismo, o, más particularmente, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo particular en el mismo, de ingrediente activo en un régimen de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 veces por día para un promedio (70 kg) humano; aunque, es evidente para un experto en la técnica que la cantidad terapéuticamente eficaz para un compuesto de Fórmula (I) variará al igual que las enfermedades, síndromes, afecciones y trastornos que se tratan.

[0072] Para la administración oral, se proporciona preferiblemente una composición farmacéutica en forma de tabletas que contienen aproximadamente 1,0, aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250 y aproximadamente 500 miligramos de un compuesto de Fórmula (I).

[0073] Ventajosamente, un compuesto de Fórmula (I) se puede administrar en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres y cuatro veces al día.

[0074] Las dosis óptimas de un compuesto de Fórmula (I) a administrarse pueden determinarse fácilmente y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la potencia de la preparación y el avance de la enfermedad, síndrome, condición o trastorno. Además, los factores asociados con el sujeto particular que se está tratando, incluyendo el sexo del sujeto, la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar la dosis para lograr un nivel terapéutico apropiado y el efecto terapéutico deseado. Las dosificaciones anteriores son por lo tanto ejemplares de la caja promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se merecen intervalos de dosificación mayores o menores, y tales están dentro del alcance de esta invención.

[0075] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en cualquiera de las composiciones y regímenes de dosificación anteriores o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el uso de un compuesto de Fórmula (I) para un sujeto en necesidad del mismo.

[0076] Como agonistas de GPR120, los compuestos de Fórmula (I) son útiles en métodos para tratar o prevenir una enfermedad, un síndrome, una afección o un trastorno en un sujeto, incluyendo un animal, un mamífero y un ser humano en el que la enfermedad, el síndrome, la afección o el trastorno se ven afectados por la modulación, incluido el agonismo, del receptor GPR120. Tales métodos comprenden, consisten y/o consisten esencialmente en administrar a un sujeto, que incluye un animal, un mamífero y un ser humano, que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, sal o solvato de Fórmula (I).

[0077] En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de un trastorno afectado por el agonismo del receptor GPR120 seleccionado del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, alteración de la glucosa oral tolerancia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad; preferiblemente, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, dislipidemia o síndrome metabólico X; más preferiblemente, diabetes mellitus de tipo II o dislipidemia.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

[0078] Los compuestos representativos de la presente invención pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos a continuación e ilustrados en los esquemas y ejemplos que siguen. Dado que los esquemas son una ilustración, la invención no debe interpretarse como limitada por las reacciones y condiciones químicas descritas en los esquemas y ejemplos. Los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas y ejemplos están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos que están dentro de la experiencia de las personas versadas en la técnica. Las variables son como se define aquí.

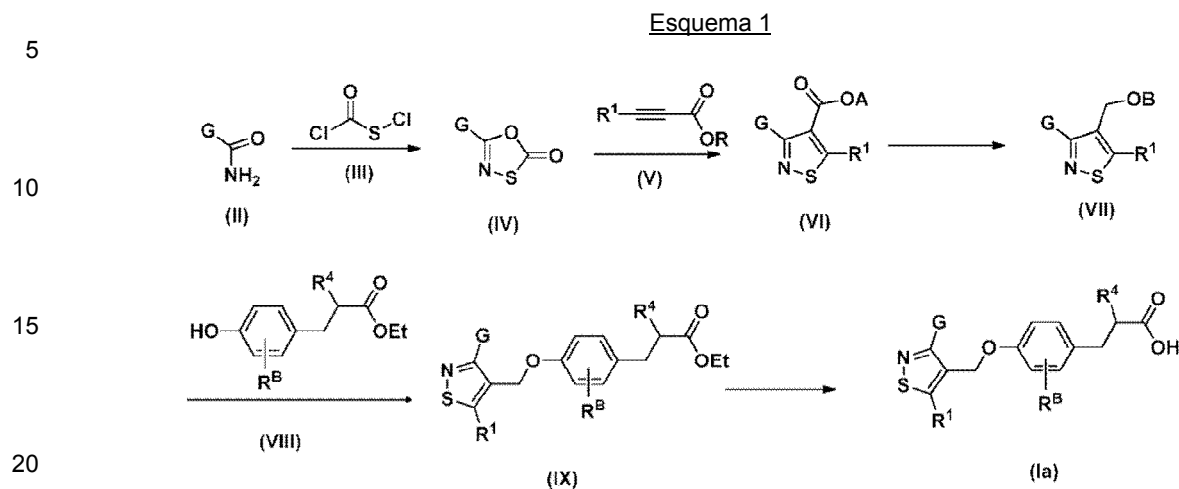
[0079] Las abreviaturas utilizadas en la especificación actual, particularmente los esquemas y ejemplos, son las siguientes:

	ACN	acetonitrilo
	AcOH	ácido acético glacial
	ADDP	dipiridida azodicarboxílica
	aq.	acuoso
5	Bn o Bzl	bencilo
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Boc	terc-butiloxicarbonilo
	conc.	concentrado
	dba	dibencilidenacetona
10	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCC	N,N'-diciclohexilo-carbodiimida
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
15	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA o DIEA	amina de diisopropilo-etilo
	DMA	dimetilanilina
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
20	DMSO	dimetilsulfóxido
	DPPA	difenilfosforilazida
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EA	acetato de etilo
	EDCI	1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodiimida
25	ESI	ionización por electrospray
	EtOAc o EA	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	GCMS	espectrometría de masas de cromatografía de gases
	h o h(s)	hora u horas
30	HEK	riñón embrionario humano
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LAH	hidruro de aluminio de litio
	LDA	diisopropilamida de litio
	LHMDS	litio bis(trimetilsililo)amida
35	MEK	cetona de etilo de metilo
	MeOH	metanol
	MHz	megahercio
	min	minuto o minutos
	MS	espectrometría de masas
40	Ms	metanosulfonilo
	NBS	N-bromosuccinimida
	NIS	N-yodosuccinimida
	NMM	N-metilmorfolina
	NMP	N-metilpirrolidona
45	RMN	resonancia magnética nuclear
	PCC	clorocromato de piridinio
	PE	éter de petróleo
	RP	fase inversa
	rt o RT	temperatura ambiente
50	T _r	tiempo de retención
	Sec	segundos o segundos
	SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsililo)etoximetilo
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	TBDMS	t-butildimetilsililo
55	TBP	fosfato de tributilo
	TEA o Et ₃ N	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TIPS	triisopropilsililo
60	TLC	cromatografía en capa fina
	TMS	tetrametilsilano
	Ts	4-toluenosulfonilo

Esquemas generales

65 **[0080]** Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar de acuerdo con el proceso como se describe en el

Esquema 1, a continuación.



[0081] De acuerdo con esto, un compuesto de amida adecuadamente sustituido de fórmula (II), un compuesto disponible comercialmente o el compuesto preparado mediante el ácido correspondiente a través de métodos conocidos, se hace reaccionar con un reactivo comercialmente disponible de fórmula (III), en un disolvente orgánico tal como tolueno, xileno, clorobenceno y similares, a una temperatura en el intervalo de 100°C a aproximadamente 160°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IV).

[0082] El compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) adecuadamente sustituido, un compuesto o compuesto disponible comercialmente preparado por métodos conocidos, en un disolvente orgánico tal como tolueno, clorobenceno, 1,3-diclorobenceno, y similares, a una temperatura en el intervalo de 150°C a aproximadamente 200°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI).

[0083] El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un agente reductor comercialmente disponible tal como LAH, DIBAL, complejo borano/THF y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, éter, dioxano y similares, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a la temperatura ambiente, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (VII) en la que B es hidrógeno.

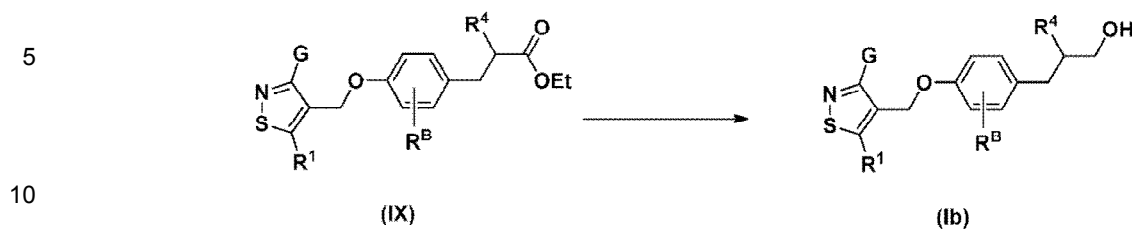
[0084] El compuesto de fórmula (VII) en el que B es hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII) adecuadamente sustituido, un compuesto preparado por métodos conocidos, con agentes de acoplamiento disponibles comercialmente tales como DEAD/Ph₃P, ADDP/TBP y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, dioxano y similares, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 80°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IX).

[0085] Alternativamente, el compuesto de fórmula (VII), en donde B es hidrógeno, se hace reaccionar con un reactivo comercialmente disponible tal como TsCl, MsCl, CCl₄/Ph₃P, NBS/Ph₃P y similares, ya sea en presencia o en ausencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, DCM, éter y similares, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura ambiente, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (VII), donde -OB es un grupo saliente adecuado tal como OT, OM o Cl, Br y similares, que a continuación se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII) adecuadamente sustituido, un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base inorgánica tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaH y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, acetona, DMF y similares, a una temperatura en el intervalo desde temperatura ambiente hasta 100°C, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (IX).

[0086] El compuesto de fórmula (IX) se hace reaccionar con una base inorgánica disponible comercialmente tal como LiOH, NaOH, KOH y similares en un disolvente mixto de THF, MeOH y agua y similares, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 50°C, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

[0087] Los compuestos de fórmula (Ib) se pueden preparar de acuerdo con el proceso como se describe en el Esquema 2, a continuación.

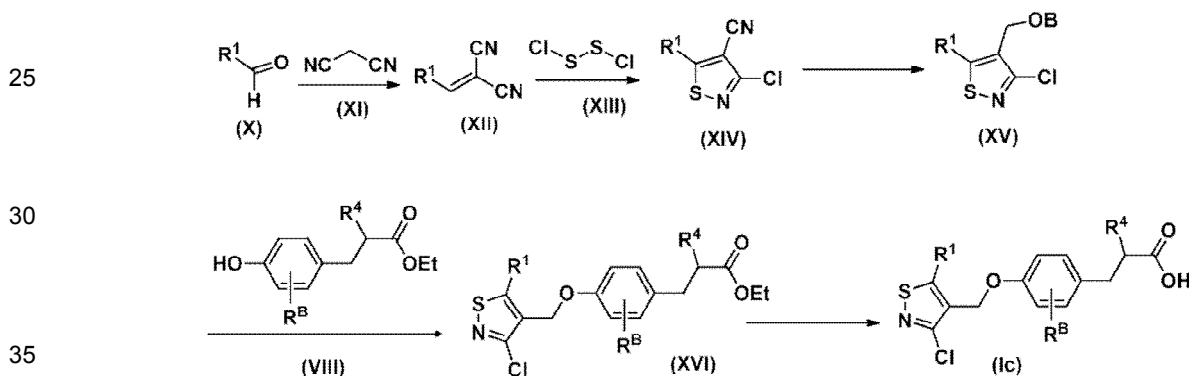
Esquema 2



15 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX) se hace reaccionar con un agente reductor comercialmente disponible tal como LAH, DIBAL, complejo borano/THF y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, éter, dioxano y similares, en una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a temperatura ambiente, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Ib).

20 **[0088]** Los compuestos de fórmula (Ic) se pueden preparar de acuerdo con el proceso como se describe en el Esquema 3, a continuación.

Esquema 3



40 **[0089]** Por consiguiente, un compuesto de fórmula (X) comercialmente disponible se hace reaccionar con un reactivo comercialmente disponible (XI), en presencia de una base orgánica tal como piperidina, pirrolidina y similares como catalizador, en un disolvente orgánico tal como n-butanol, t-butanol, isopropanol y similares, a una temperatura en el intervalo de 0°C a temperatura ambiente, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

45 **[0090]** El compuesto de fórmula (XII) adecuadamente sustituido se hace reaccionar con el reactivo comercialmente disponible (XIII) en un disolvente orgánico tal como piridina, xileno y similares, a una temperatura en el intervalo de 120°C a 180°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIV).

50 **[0091]** El compuesto de fórmula (XIV) adecuadamente sustituido se hace reaccionar con un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico y similares, en solución acuosa a una temperatura en el intervalo de 100°C a 120°C, para dar la amida intermedia correspondiente, que luego se hace reaccionar con un reactivo reductor inorgánico tal como borano, LAH, DIBAL y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, dioxano, éter y similares, a una temperatura en el intervalo de -20°C a temperatura ambiente, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (XV) en la que B es hidrógeno.

55 **[0092]** El compuesto de fórmula (XV) en la que B es hidrógeno se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII) adecuadamente sustituido, un compuesto preparado por métodos conocidos, con agentes de acoplamiento comercialmente disponibles tales como DEAD/Ph₃P, ADDP/TBP y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, dioxano y similares, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 80°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVI).

60 **[0093]** Alternativamente, el compuesto de fórmula (XV), en donde B es hidrógeno, se hace reaccionar con un reactivo comercialmente disponible tal como TsCl, MsCl, CCl₄/Ph₃P, NBS/Ph₃P y similares, ya sea en presencia o en ausencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, DCM, éter y similares, a una temperatura en el intervalo de 0°C a la temperatura ambiente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XV), en donde -OB es un grupo saliente adecuado tal como OT, OM o Cl, Br y similares, que luego se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (VIII) adecuadamente sustituido, un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una base inorgánica tal como Cs₂CO₃, K₂CO₃, NaH y

65

similares, en un disolvente orgánico tal como THF, acetona, DMF y similares, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a 100°C, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVI).

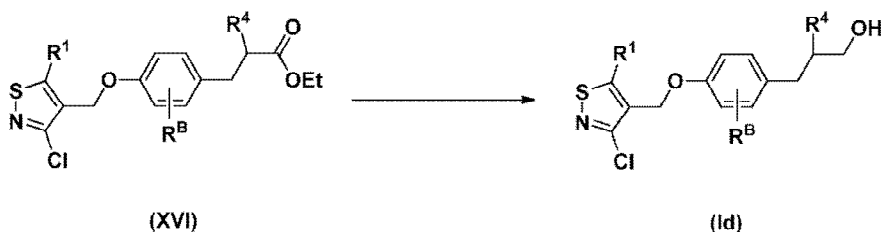
5 [0094] El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con una base inorgánica comercialmente disponible tal como LiOH, NaOH, KOH y similares en un disolvente mixto de THF, MeOH y agua y similares, a una temperatura en el intervalo de 0°C a aproximadamente 50°C, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Ic).

10 [0095] Los compuestos de fórmula (Id) se pueden preparar de acuerdo con el proceso como se describe en el Esquema 4, a continuación.

10

Esquema 4

15



20

25 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI) se hace reaccionar con un agente reductor comercialmente disponible tal como LAH, DIBAL, complejo borano/THF y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, éter, dioxano y similares, en una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20°C a temperatura ambiente, para dar el compuesto correspondiente de fórmula (Id).

25

Ejemplos específicos

30 Ejemplo 1

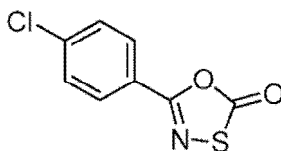
Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 106

Paso 1: 5-(4-clorofenilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona

35

[0096]

40



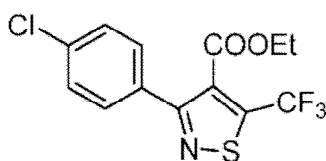
45

50 [0097] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 4-clorobenzamida (3,0 g, 19,28 mmol, 1,00 equiv), cloro(clorosulfanilo)metanona (5,03 g, 38,40 mmol, 1,99 equiv), tolueno (30 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante GCMS/TLC/LCMS (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:20). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo. Esto dio como resultado 3,8 g (92%) de 5-(4-clorofenilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona como un sólido blanco.

Paso 2: 3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

55 [0098]

60

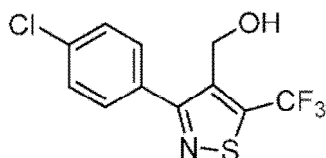


65 [0099] En un tubo sellado de 50-mL, se colocó 5-(4-clorofenilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona (2,2 g, 10,30 mmol, 1,00 equiv), etilo 4,4, 4-trifluorobut-2-yanoato (2,5 g, 15,05 mmol, 1,46 equiv), 1,3-diclorobenceno (20 mL). La solución

resultante se agitó durante 18 h a 150°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS/GCMS/TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:20). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo. Esto dio como resultado 2,8 g (81%) de 3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{13}H_9ClF_3NO_2S$, 336,0 (M + H), encontrado 336,0.

Paso 3: [3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo] metanol

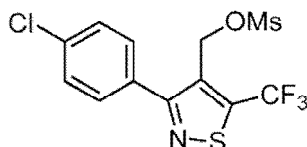
[0100]



[0101] En un matraz de fondo redondo de 50 mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,98 mmol, 1,00 equiv), tolueno (5,0 mL). Esto fue seguido de la adición de DIBAL-H (20% en tolueno) (4,23 g, 29,79 mmol, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a -78°C. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a 30°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se detuvo luego mediante la adición de 10 ml de agua y 10 mL de NH_4Cl . La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 0,72 g (82%) de [3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{11}H_7ClF_3NOS$, 294,0 (M+H), encontrado 294,0.

Paso 4: Metanosulfonato de [3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo

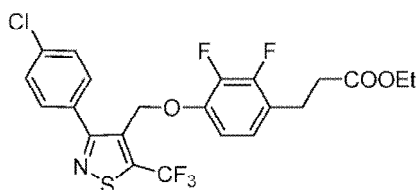
[0102]



[0103] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó [3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (80 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2,0 mL), trietilamina (83 mg, 0,82 mmol, 3,01 equiv). Esto fue seguido por la adición de MsCl (62 mg, 0,54 mmol, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 30°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,12 g de metanosulfonato de [3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo como un sólido amarillo. Este crudo podría usarse directamente para el siguiente paso. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{12}H_9ClF_3NO_3S_2$, 372,0 (M+H), encontrado 372,0.

Paso 5: 3-(4-[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxil)-2,3-difluorofenilo)propanato de etilo

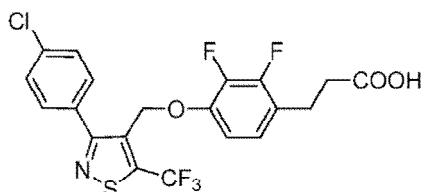
[0104]



[0105] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó metanosulfonato de [3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo (101 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv), 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (preparado de acuerdo con la solicitud PCT WO2010/048207A2) (81 mg, 0,35 mmol, 1,30 equiv), N,N-dimetilo formamida (3,0 mL), carbonato de potasio (113 mg, 0,82 mmol, 3,01 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC-Placa con éter de petróleo/EtOAc = 6:1. Esto dio como resultado 0,10 g (73%) de 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₇ClF₅NO₃S, 506,1 (M+H), encontrado 506,1.

Paso 6: Acido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico

[0106]



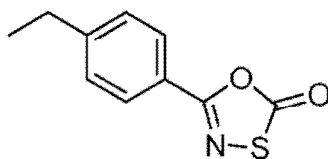
[0107] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoato (101 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (2,0 mL), una solución de LiOH (100 mg, 4,18 mmol, 20,91 equiv) en agua (2,0 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. El valor de pH de la solución se ajustó a 1 con HCl acuoso (2N). La mezcla resultante se concentró al vacío. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con hexano y EtOAc. Luego el sólido se secó al vacío. Esto dio como resultado 85 mg (89%) de ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,01 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,85 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₃ClF₅NO₃S, 478,0 (M+H), encontrado 478,1.

Ejemplo 2

Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 70

Paso 1: 5-(4-etilfenilo)-1,3,4-oxatiazol-2-ona

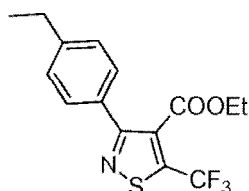
[0108]



[0109] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Paso 1 del Ejemplo 1 usando 4-etilo-benzamida como material de partida para proporcionar el producto deseado como un sólido amarillo.

Paso 2: 3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

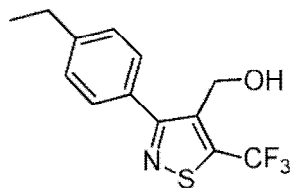
[0110]



[0111] En un tubo sellado de 50-mL, se colocó 4,4,4-trifluorobut-2-inoato de etilo (1,25 g, 7,53 mmol, 1,56 equiv), 5-(4-etilfenilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona (1,0 g, 4,83 mmol, 1,00 equiv), 1,3-diclorobenceno (8 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a 150°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter de petróleo (100). Esto dio como resultado 1,068 g (67%) de 3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

Paso 3: [3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

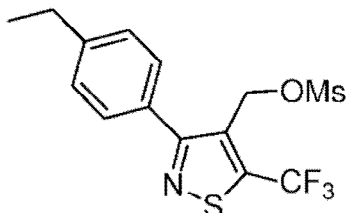
[0112]



[0113] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 25-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,24 mmol, 1,00 equiv), tolueno (2 mL). Esto fue seguido de la adición de DIBAL-H (25% en tolueno) (0,690 g, 5,00 equiv) gota a gota con agitación a -60°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 28°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C con un baño de agua/hielo. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 20 mL de agua/NH₄Cl. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x30 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una placa de TLC (EA: PE = 4:1). Esto dio como resultado 0,056 g (80%) de [3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₃H₁₂F₃NOS, 288,1 (M+H), encontrado 288,1.

Paso 4: Metanosulfonato de [3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo

[0114]



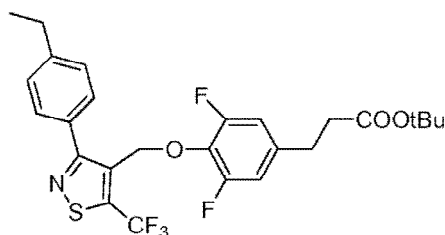
[0115] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó [3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (50 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), trietilamina (53 mg, 0,52 mmol, 3,01 equiv), diclorometano (2,0 mL), MsCl (40 mg, 0,35 mmol, 2,02 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 75 mg de [3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo metanosulfonato como un sólido amarillo claro. El crudo podría ser utilizado para el siguiente paso directamente. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₄H₁₄F₃NO₃S₂, 366,0 (M+H), encontrado 366,0.

Paso 5: 3-(4-[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxil)-3,5-difluorofenilo)-propanoato de terc-butilo

[0116]

5

10



15

20

[0117] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó metanosulfonato de [3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo (445 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de terc-butilo (preparado de acuerdo con la solicitud PCT WO2010/048207A2) (378 mg, 1,46 mmol, 1,20 equiv), carbonato de potasio (542 mg, 3,92 mmol, 3,22 equiv), N,N-dimetilformamida (10,0 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x15 mL de H₂O. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado 0,52 g (81%) de 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de terc-butilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₇F₅NOS₃, 427,1 (M+H), encontrado 427,1.

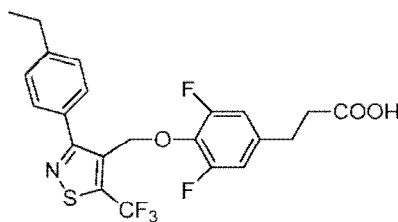
25

Paso 6: Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico

[0118]

30

35



40

45

[0119] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de terc-butilo (520 mg, 0,99 mmol, 1,00 equiv), CF₃COOH (2,0 mL), diclorometano (8,0 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El sólido se lavó con EtOAc y hexano. La mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío. Esto dio como resultado 0,37 g (80%) de ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico como un sólido blanco. ¹H-RMN (300Hz, CD₃OD): δ 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (q, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 15,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₈F₅NO₃S, 472,1 (M+H), encontrado 472,1.

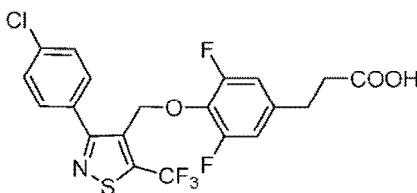
Ejemplo 3

Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 79

[0120]

55

60



65

[0121] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 a partir de metanosulfonato de (3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo siguiendo los pasos 5 y 6 usando terc-butilo de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 2,87 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI,

m/z): Calc. para $C_{20}H_{13}ClF_5NO_3S$, 478,0 (M+H), encontrado 478,0.

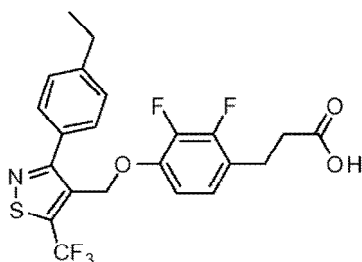
Ejemplo 4

5 **Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo) metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 73**

[0122]

10

15



20

25

[0123] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-etilbenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,92 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 6,72 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,73 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 5

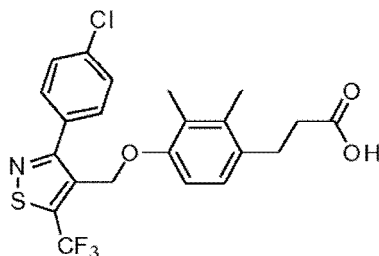
30

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo) isotiazona-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 142

[0124]

35

40



45

50

[0125] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-clorobazamida después de los pasos 1-6 usando 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (preparado según la solicitud PCT Documento WO2010/048207A2) como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H). LCMS (ESI, M/Z) para $C_{22}H_{19}ClF_3NO_3S$: 469,1, 471,1.

Ejemplo 6

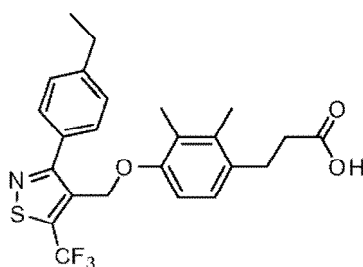
55

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 127

[0126]

60

65

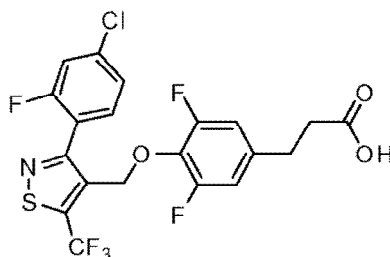


[0127] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-etilbenzamida después de los pasos 1-6 usando etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 6,5 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,98 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,68 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 7

10 **Ácido 3 (4-((3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 74**

[0128]

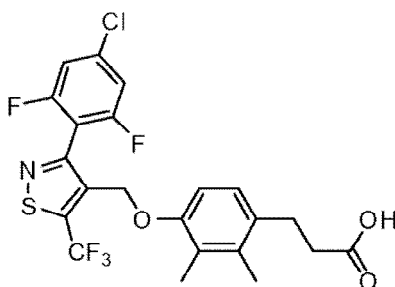


[0129] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 2-fluoro-4-clorobenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido por hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,88 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

Ejemplo 8

35 **Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-2,6-difluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 133**

[0130]



[0131] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-cloro-2,6-dicloro-benzamida siguiendo el Paso 1-6 usando 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,53 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 2,94 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 2,58 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 2,21 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H).

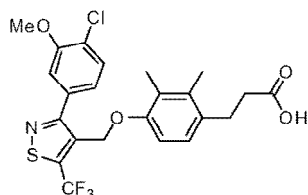
Ejemplo 9

60 **Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-3-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 144**

[0132]

65

5



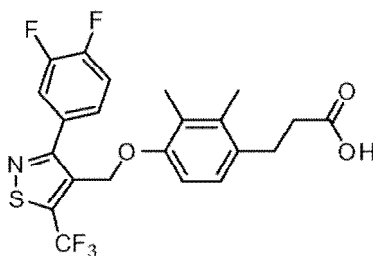
10 **[0133]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-
 cloro-3-metoxi-benzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como
 15 acoplamiento agente seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H
 RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,01 (d, J = 7,5 Hz, 1 H),
 6,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,98 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,12
 (s, 3H).

Ejemplo 10

20 **Ácido 3-(4-((3-(3,4-difluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd
 143**

[0134]

25



30

35 **[0135]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 3,4-
 difluorobenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente
 de acoplamiento para permitirse el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42
 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,95 (t, J = 7,5 Hz,
 40 2H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

40

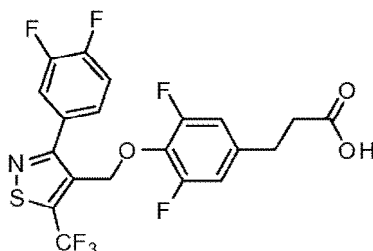
Ejemplo 11

45 **Ácido 3-(4-((3-(3,4-difluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd
 129**

45

[0136]

50



55

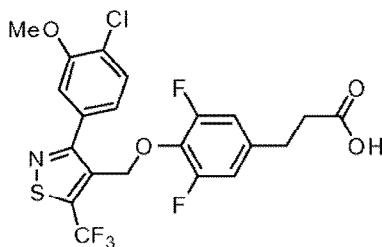
60 **[0137]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 3,4-
 difluoro-benzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente
 de acoplamiento seguido por hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN
 (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,10 (s,
 65 2H), 2,95 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 9,1 Hz, 2H).

Ejemplo 12

65

Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-3-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 177

[0138]

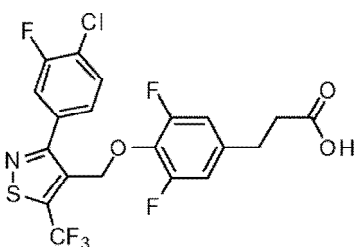


[0139] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-cloro-3-metoxibenzamida siguiendo los pasos 1-6 usando etilo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,90 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

Ejemplo 13

Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 67

[0140]

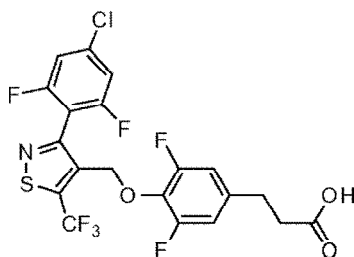


[0141] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 3-fluoro-4-clorobenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido por hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido extrafino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (dd, J = 8,5, 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,5, 7,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,11 (s, 2H), 2,98 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo 14

Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-2,6-difluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd

[0142]



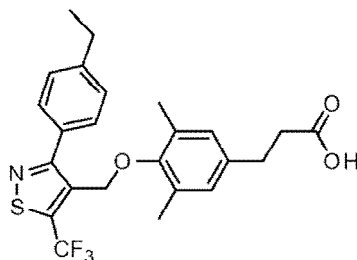
[0143] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 2,6-difluoro-4-clorobenzamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como

agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,88 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H).

5 Ejemplo 15

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 239

10 [0144]

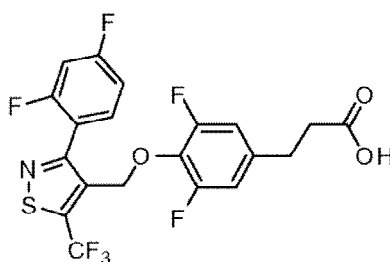


25 [0145] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-etilbenzamida siguiendo los pasos 1-6 usando etilo 3-(3,5-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato (preparado según la Solicitud de PCT WO2010/048207A2) como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 6,76 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 2,82 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,73 (q, $J = 5,0$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,95 (s, 6H), 1,28 (t, $J = 6,1$ Hz, 3H)

30 Examen 16

Ácido 3-(4-((3-(2,4-difluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 174

35 [0146]



50 [0147] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 2,4-difluorobenzamida siguiendo los pasos 1-6 usando etilo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato como agente de acoplamiento seguido por hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,94 (m, $J = 8,0$ Hz, 6,72 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,86 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H).

55 Ejemplo 17

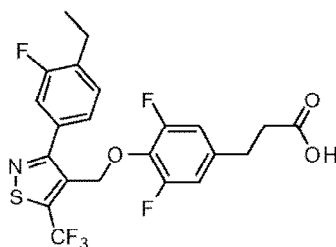
Ácido 3-(4-((3-(4-etilo-3-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 194

60 [0148]

65

5

10



15

[0149] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 3-fluoro-4-etilbenzamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 2,89 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 2,77 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 2,70 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

20

Ejemplo 18

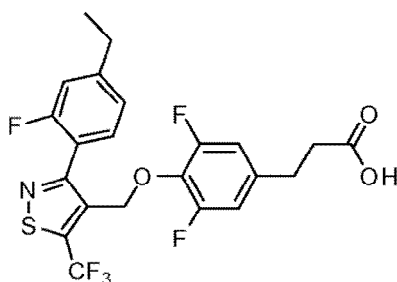
Ácido 3-(4-((3-(4-etilo-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 128

25

[0150]

30

35



40

[0151] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 2-fluoro-4-etilbenzamida siguiendo los pasos 1-6 usando etilo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato como agente de acoplamiento seguido por hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,77 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

45

Ejemplo 19

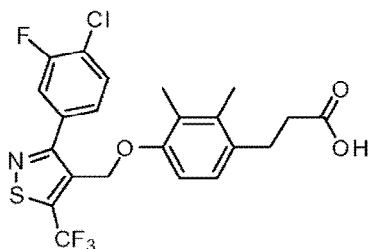
Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 82

50

[0152]

55

60



65

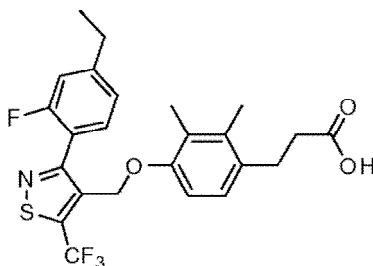
[0153] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 3-fluoro-4-cloro-benzamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como

acoplamiento agente seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

5 Ejemplo 20

Ácido 3-(4-((3-(4-etilo-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 225

10 **[0154]**

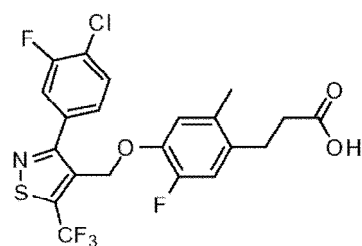


15
20
25 **[0155]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 2-fluoro-4-etilo-benzamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,72 (q, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 8,5$ Hz, 3H).

30 Ejemplo 21

Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-fluoro-2-metilfenilo)propanoico, Cpd 148

35 **[0156]**



40
45
50 **[0157]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 3-fluoro-4-cloro-benzamida siguiendo los Pasos 1-6 usando 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,3, 6,8$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,92 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H).

55 Ejemplo 22

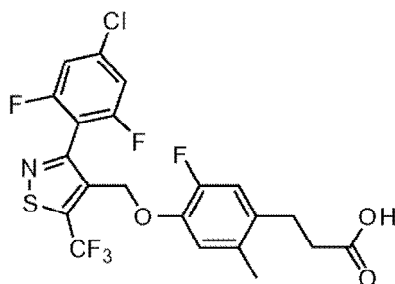
Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-2,6-difluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-fluoro-2-metilfenilo)propanoico, Cpd 207

60 **[0158]**

65

5

10



15

[0159] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 2,6-difluoro-4-cloro-benzamida siguiendo los Pasos 1-6 usando etilo 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenilo.)propanoato como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2 H), 2,90 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,22 (s, 3 H).

20

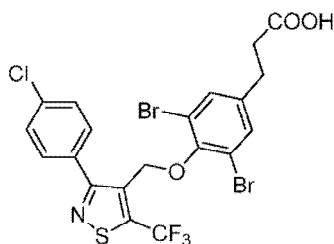
Ejemplo 23

Ácido 3-(3,5-dibromo-4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 241

25

[0160]

30



35

40

[0161] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-difluorobenzamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(3,5-dibromo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,83 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$, 597,9 (M-H), encontrado 598,0.

Ejemplo 24

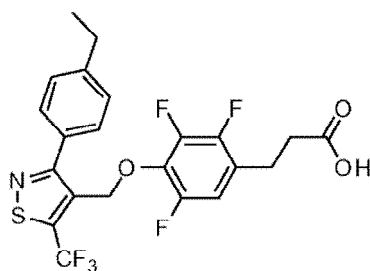
45

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propanoico, Cpd 117

[0162]

50

55



60

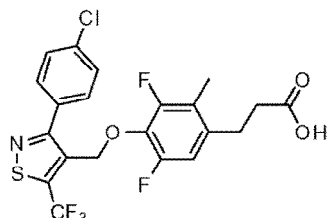
65

[0163] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-etilbenzamida de los pasos 1-6 usando 3-(2,3,5-trifluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento. seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (m, 4H), 1,80 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

Ejemplo 25

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluoro-2-metilfenilo)propanoico, Cpd 113

[0164]

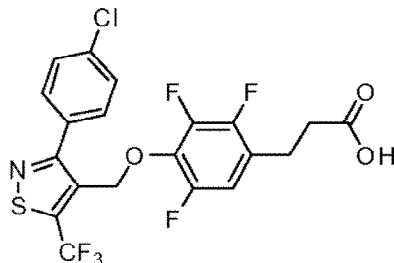


[0165] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-clorobazamida siguiendo los Pasos 1-6 usando 3-(2-metilo-3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como acoplamiento agente seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,92 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 26

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propanoico, Cpd 116

[0166]

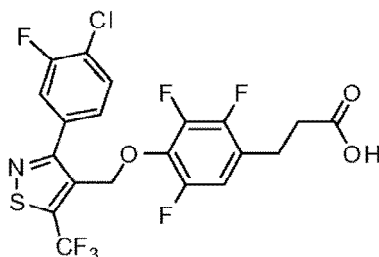


[0167] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-clorobazamida siguiendo los pasos 1-6 usando etilo 3-(2,3,5-trifluoro-4-hidroxifenilo)propanoato como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,81 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

Ejemplo 27

Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propanoico, Cpd 138

[0168]

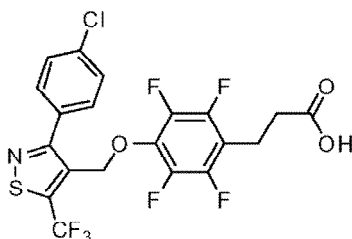


[0169] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 3-fluoro-4-clorobenzamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(2,3,5-trifluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (dd, J = 8,5, 5,3 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 6,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,0, 6,8 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,98 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 9,2 Hz, 2H).

Ejemplo 28

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5,6-tetrafluorofenilo)propanoico, Cpd 152

[0170]

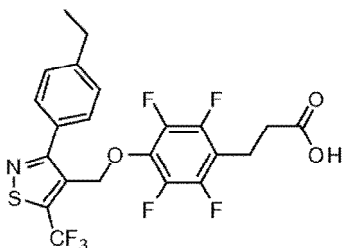


[0171] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-cloroaminometamina siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(2,3,4,5-tetrafluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,05 (m, J = 6,5 Hz, 2H), 2,72 (m, J = 6,5 Hz, 2H).

Ejemplo 29

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5,6-tetrafluorofenilo)propanoico, Cpd 118

[0172]



[0173] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-etilbenzamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(2,3,4,5-tetrafluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,72 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

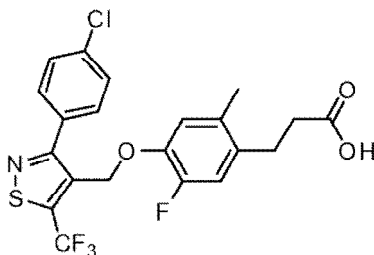
Ejemplo 30

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-fluoro-2-metilfenilo)propanoico, Cpd 125

[0174]

5

10



15

[0175] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-clorobazamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento por hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,88 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,24 (s, 3 H).

20

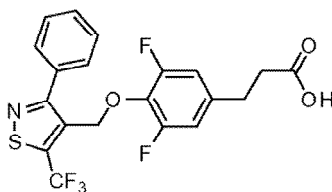
Ejemplo 31

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-fenilo-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 145

25

[0176]

30



35

[0177] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de benzamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el deseado producto como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (m, 2H), 7,48 (m, 3 H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

40

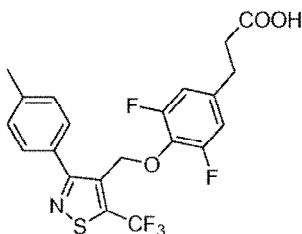
Ejemplo 32

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 115

45

[0178]

50



55

60

[0179] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-metilbenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis. para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,868 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,427 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_3\text{S}$, 456,1 (M-H), encontrado 456,1.

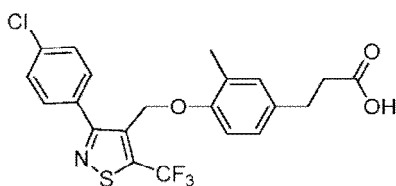
65

Ejemplo 33

Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3-metilfenilo)propanoico, Cpd 235

[0180]

5



10

[0181] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-clorobazamida después de los pasos 1-6 usando 3-(4-hidroxi-3-metilfenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,79 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$, 454,1 (M-H), encontrado 454,1.

15

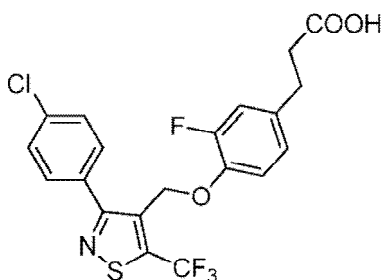
Ejemplo 34

20

Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3-fluorofenilo)propanoico, Cpd 68

[0182]

25



30

35

[0183] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-clorobazamida después de los pasos 1-6 usando 3-(4-hidroxi-3-fluorofenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ : 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,96 - 7,06 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. Para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{NO}_3\text{S}$, 458,0 (M-H), encontrado 458,0.

40

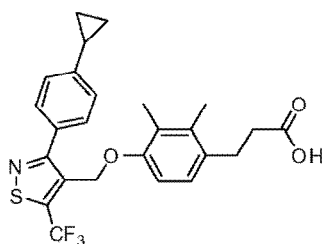
Ejemplo 35

45

Ácido 3-(4-((3-(4-ciclo propilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 190

[0184]

50



55

60

[0185] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-ciclopropilbenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis. para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,96 (m, 1H),

65

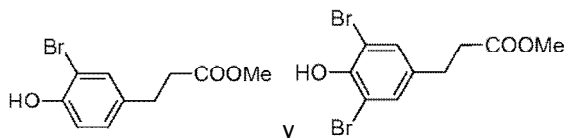
1,03 (m, 2H), 0,76 (m, 2H)

Ejemplo 36

5 **Ácido 3-(3-bromo-4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 69**

Paso 1: 3-(3-bromo-4-hidroxifenilo)propanoato de metilo y 3-(3,5-dibromo-4-hidroxifenilo)propanoato de metilo

10 **[0186]**



15
20 **[0187]** En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-(4-hidroxifenilo)propanoato de metilo (1 g, 5,55 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de Br₂ (880 mg, 5,51 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. A esto se añadió metanol (25 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 0°C en un baño de agua/hielo. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 de carbonato de sodio. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 10 mL de agua, se extrajo con 1x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0 - 15,4%). Esto dio como resultado 1,1 g (83%) de 3-(3-bromo-4-hidroxifenilo)propanoato de metilo como un sólido blanco y 0,3 g de 3-(3,5-dibromo-4-hidroxifenilo)propanoato de metilo como un blanco sólido.

25

30 **Paso 2: Ácido 3-(3-bromo-4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico**

[0188]

35
40
45 **[0189]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-clorobenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(4-hidroxi-3-bromofenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 3 H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₄BrClF₃NO₃S, 520,0 (M+H), encontrado 520,0.

50

Ejemplo 37

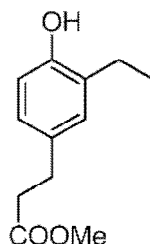
55 **Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3-etilfenilo)propanoico, Cpd 162**

Paso 1: 3-(3-etilo-4-hidroxifenilo)propanoato de metilo

60 **[0190]**

65

5



10

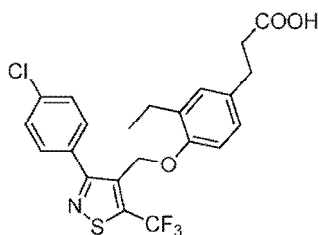
[0191] En un matraz de fondo redondo de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(3-bromo-4-hidroxifenilo)propanoato de metilo (220 mg, 0,85 mmol, 1,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (25,76 mg, 0,04 mmol, 0,04 equiv), CS₂CO₃ (616,4 mg), tetrahidrofurano (5 mL), trietilborano (1,26 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 65°C en un baño de aceite. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 20 mL de EA. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de H₂O. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10:90). Esto dio como resultado 300 mg (170%) de 3-(3-etilo-4-hidroxifenilo)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro.

20

Paso 2: Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3-etilfenilo)propanoico

[0192]

25



30

35

[0193] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-clorobazamida siguiendo los pasos 1-6 usando etilo 3-(4-hidroxi-3-etilfenilo)propanoato como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,70 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,45 - 2,60 (m, 4H), 1,07 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₉ClF₃NO₃S, 468,1 (M-H), encontrado 468,1.

40

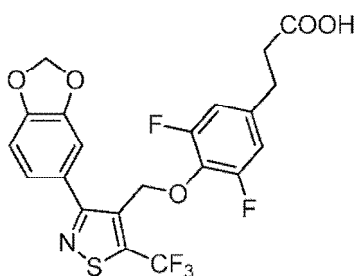
Ejemplo 38

45

Ácido 3-(4-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 87

[0194]

50



55

60

[0195] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de benzo [d][1,3]dioxol-5-carboxamida siguiendo los pasos 1 a 6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,25 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,84-6,88 (m, 3H), 5,16 (s, 2H),

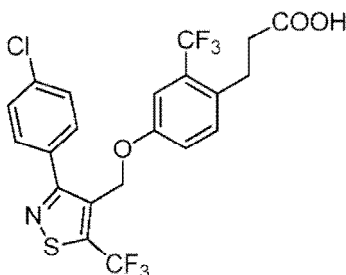
65

2,83 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₄F₅NO₅S, 488,1 (M+H), encontrado 488,1.

Ejemplo 39

Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 173

[0196]



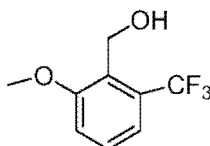
[0197] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-clorobazamida siguiendo los pasos 1-6 usando 3-(4-hidroxi-2-trifluorometilfenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,66-7,78 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,12-7,16 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,05 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 8,4 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₄ClF₆NO₃S, 508,0 (M-H), encontrado 508,0.

Ejemplo 40

Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 242

Paso 1: [2-metoxi-6-(trifluorometilo)fenilo]metanol

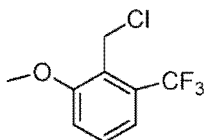
[0198]



[0199] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 100-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 2-metoxi-6-(trifluorometilo)benzoico (2,2 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv), clorobenceno (20 mL). Esto fue seguido de la adición de BH₃.SMe₂ (2M en tetrahidrofurano) (15,0 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C. A continuación, la solución resultante se agitó durante 2 h a 80°C y continuó la agitación durante 18 h a 130°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por TLC (PE:EtOAc = 4:1). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 20 mL de agua, se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 1,9 g (92%) de [2-metoxi-6-(trifluorometilo)fenilo]metanol como un sólido amarillo.

Paso 2: 2-(clorometilo)-1-metoxi-3-(trifluorometilo)benzoceno

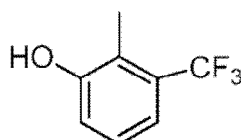
[0200]



[0201] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó [2-metoxi-6-(trifluorometilo)fenilo]metanol (1,0 g, 4,85 mmol, 1,00 equiv), cloroformo (10,0 g). Esto fue seguido por la adición de cloruro de tionilo (1,73 g, 14,54 mmol, 3,00 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 30°C. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 1,2 g (bruto) de 2-(clorometilo)-1-metoxi-3-(trifluorometilo)benzeno como un aceite amarillo. Este residuo podría usarse para el siguiente paso directamente.

Paso 3: 1-metoxi-2-metilo-3-(trifluorometilo)benzeno

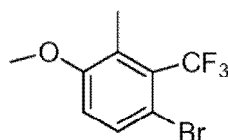
[0202]



[0203] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 2-(clorometilo)-1-metoxi-3-(trifluorometilo)benzeno (1,09 g, 4,85 mmol, 1,00 equiv), metanol (20 mL), carbono de paladio (1,50 g). La mezcla se sometió a 2 atm de H₂. La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. Los sólidos se filtraron. 30 mL de H₂O se añadieron a la solución. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de pentano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 0,74 g (80%) de 1-metoxi-2-metilo-3-(trifluorometilo)benzeno como un aceite amarillo claro. El residuo podría usarse para el siguiente paso directamente. Espectro de masas (GC, m/z): Calc. para C₉H₉F₃O, 190,2 (M), encontrado 190,2.

Paso 4: 1-bromo-4-metoxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)benzeno

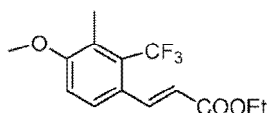
[0204]



[0205] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 1-metoxi-2-metilo-3-(trifluorometilo)benzeno (700 mg, 3,68 mmol, 1,00 equiv), CCl₄ (3,0 mL). La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadieron Br₂ (698 mg, 4,37 mmol, 1,19 equiv) y AcOH (0,5 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 30°C. El proceso de reacción se controló mediante TLC (éter de petróleo). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de bicarbonato sódico saturado. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo. Esto dio como resultado 0,7 g (71%) de 1-bromo-4-metoxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)benzeno como un aceite amarillo.

Paso 5: (2E)-3-[4-metoxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo

[0206]

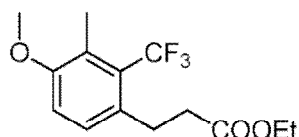


[0207] En un tubo sellado de 10-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-bromo-4-metoxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)benzeno (300 mg, 1,12 mmol, 1,00 equiv), etilo prop-2-enoato (560 mg, 5,59 mmol, 5,02 equiv), P(Tol)₃ (61 mg, 0,20 mmol, 0,18 equiv), Pd(OAc)₂ (30 mg, 0,13 mmol, 0,12 equiv), trietilamina (566 mg, 5,59 mmol, 5,02 equiv), N,N-dimetilformamida (2,0 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de acetato de

etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de H₂O. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado 0,16 g (50%) de (2E)-3-[4-metoxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo como un sólido amarillo.

Paso 6: 3-[4-metoxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo

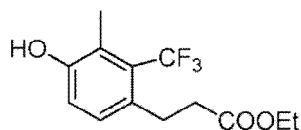
[0208]



[0209] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó (2E)-3-[4-metoxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo (230 mg, 0,80 mmol, 1,00 equiv), carbón de paladio (300 mg), metanol (15 mL). La mezcla se sometió a 2 atm de H₂. La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,22 g de 3-[4-metoxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo como un aceite incoloro. El crudo podría usarse para el siguiente paso directamente.

Paso 7: 3-[4-hidroxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoate de etilo

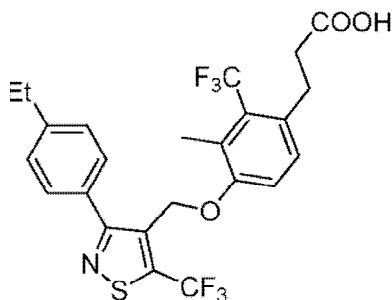
[0210]



[0211] En un matraz de fondo redondo de 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-[4-metoxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo (210 mg, 0,72 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2,0 mL). Esto fue seguido por la adición de BBr₃ (1N en diclorometano) (1,45 mL, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a -78°C. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente (30°C) y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC-Placa con éter de petróleo/EtOAc = 4:1. Esto dio como resultado 0,130 g (65%) de 3-[4-hidroxi-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₃H₁₅F₃O₃, 275,1 (M-H), encontrado 275,1.

Paso 8: Ácido 3-(4-[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico

[0212]



[0213] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando

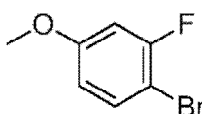
después de los pasos 5 y 6 usando 3-[4-hidroxi-3-metilo-1-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (300Hz, CD_3OD): δ 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,03-3,08 (m, 2H), 2,69 (d, $J_1 = 15,5$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$, 518,1 (M+H), encontrado 518,1.

Ejemplo 41

Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 157

Paso 1: 1-bromo-2-fluoro-4-metoxibenceno

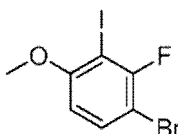
[0214]



[0215] En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se colocó 4-bromo-3-fluorofenol (5,0 g, 26,18 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (50 mL). Esto fue seguido por la adición de hidróxido de potasio (2,94 g, 52,40 mmol, 2,00 equiv) en porciones. A esto se añadió CH_3I (5,6 g, 39,45 mmol, 1,51 equiv) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 4 horas a 30°C . La TLC (éter de petróleo: EtOAc = 1:4) controló el proceso de reacción. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 30 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo. Esto dio como resultado 5,2 g (97%) de 1-bromo-2-fluoro-4-metoxibenceno como un aceite amarillo.

Paso 2: 1-bromo-2-fluoro-3-yodo-4-metoxibenceno

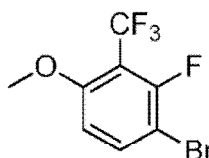
[0216]



[0217] En un matraz de fondo redondo de 25-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó $(i\text{-Pr})_2\text{NH}$ (1,26 g, 12,48 mmol, 1,25 equiv), tetrahidrofurano (7 mL). Esto fue seguido de la adición de $n\text{-BuLi}$ (2,5 M en hexano) (4,8 mL) gota a gota con agitación a -78°C . La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C . A continuación, se añadió a esta solución una solución de 1-bromo-2-fluoro-4-metoxibenceno (2,04 g, 9,95 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL) a -78°C y se agitó durante 30 minutos, luego se añadió I_2 (3,048 g, 12,00 mmol, 1,2 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C en un baño de nitrógeno líquido. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo. Esto dio como resultado 2,0 g (61%) de 1-bromo-2-fluoro-3-yodo-4-metoxibenceno como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (GC, m/z): Calc. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrFIO}$, 330,9 (M), encontrado 330,9.

Paso 3: 1-bromo-2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)benzenceno

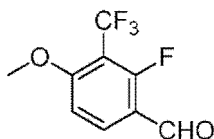
[0218]



[0219] En un tubo sellado de 8-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-bromo-2-fluoro-3-yodo-4-metoxibenceno (200 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo)acetato de metilo (930 mg, 4,84 mmol, 8,01 equiv), CuI (920 mg, 4,83 mmol, 7,99 equiv), N,N-dimetilformamida (0,7 mL), NMP (NMP) 0,7 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 6x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con éter de petróleo. Esto dio como resultado 0,135 g (82%) de 1-bromo-2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)benzeno como un sólido amarillo.

Paso 4: 2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo) benzaldehído

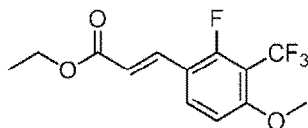
[0220]



[0221] En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-bromo-2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)benzeno (380 mg, 1,39 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (5,0 mL). Esto fue seguido de la adición de n-BuLi (2,5M) (0,62 mL, 1,10 equiv) gota a gota con agitación a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 h a -78°C. A esto se añadió N,N-dimetilformamida (1,0 mL) y la solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78°C en un baño de nitrógeno líquido. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 2 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en un horno a presión reducida. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 0,140 g (45%) de 2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)benzaldehído como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (GC, m/z): Calc. para C₉H₆F₄O₂, 222,0 (M), encontrado 222,0.

Paso 5: (2Z)-3-[2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo

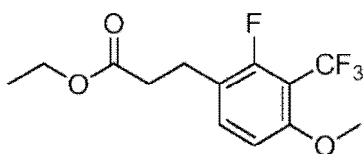
[0222]



[0223] En un tubo sellado de 8-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)benzaldehído (143 mg, 0,64 mmol, 1,00 equiv), 2-(trifenilo-^λ[5]-fosfanilideno)acetato de etilo (336 mg, 0,96 mmol, 1,50 equiv), tolueno (1,5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. El proceso de reacción se controló mediante TLC con éter de petróleo/EtOAc = 4:1. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado 0,171 g (91%) de (2Z)-3-[2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo como sólido amarillo.

Paso 5: 3-[2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo

[0224]

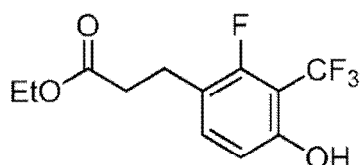


[0225] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó (2Z)-3-[2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo (200 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv), carbón de paladio (300 mg), metanol (15 mL). La solución se

sometió a 2 atm de H₂. La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Los sólidos se recogieron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,21 g de 3-[2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₃H₁₄F₄O₃, 295,1 (M+H), encontrado 295,1.

Paso 6: 3-[2-fluoro-4-hidroxi-3-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo

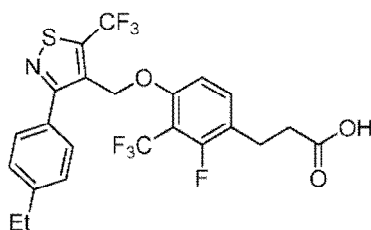
[0226]



[0227] En un tubo sellado de 8-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-[2-fluoro-4-metoxi-3-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo (200 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (1,0 mL). Esto fue seguido de la adición de BBr₃ (1N en diclorometano) (1,36 mL, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a -78°C. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a 30°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC-Placa con éter de petróleo/EtOAc = 3:1. Esto dio como resultado 85 mg (45%) de 3-[2-fluoro-4-hidroxi-3-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo como sólido amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₂H₁₂F₄O₃, 279,1 (M-H), encontrado 279,1.

Paso 7: Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-fluoro-3-(trifluorometilo)fenilo)propanoico

[0228]



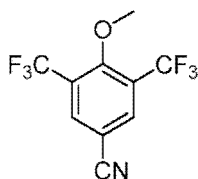
[0229] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 usando 3-[4-hidroxi-3-trifluorometilo-2-(fluoro)fenilo]propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300Hz, CD₃OD): δ 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,73 (d, J₁ = 14,9 Hz, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₁₈F₇NO₃S, 522,1 (M+H), encontrado 522,1.

Ejemplo 42

Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 243

Paso 1: 4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)benzonitrilo

[0230]



5

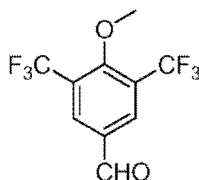
10 **[0231]** En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó metanol (10 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió Na (337 mg, 14,65 mmol, 2,00 equiv). Cuando el Na se hizo reaccionar completamente, se añadió 4-cloro-3,5-bis(trifluorometilo)benzonitrilo (2,0 g, 7,31 mmol, 1,00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 30°C. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron.

15 La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo podría usarse para el siguiente paso directamente. Esto dio como resultado 1,33 g de 4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)benzonitrilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (GC, m/z): Calc. para C₁₀H₅F₆NO, 269,0 (M), encontrado 269,0.

20 **Paso 2: 4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)benzaldehído**

[0232]

25



30

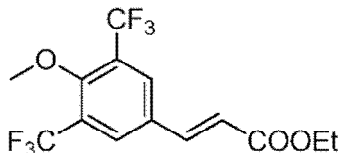
[0233] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)benzonitrilo (868 mg, 3,23 mmol, 1,00 equiv), una solución de NaH₂PO₂·H₂O en agua (10,0 mL), ácido acético (10,0 mL), piridina (20,0 mL), Raney-Ni (0,9 g). La solución resultante se agitó durante 3 h a 45°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. Los sólidos se filtraron. Se añadieron 20,0 ml de EtOAc y 20,0 mL de H₂O a la mezcla. La fase orgánica se lavó con H₂O con 2 x 20 mL y se secó sobre Na₂SO₄. Se hizo referencia a este disolvente y el residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto dio como resultado 0,43 g (49%) de 4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)benzaldehído como un aceite amarillo. Espectro de masas (GC, m/z): Calc. para C₁₀H₆F₆O₂, 272,0 (M), encontrado 272,0.

40

Paso 3: (2Z)-3-[4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo

[0234]

45



50

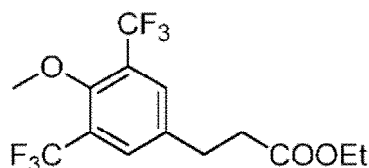
[0235] En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)benzaldehído (430 mg, 1,58 mmol, 1,00 equiv), etilo 2-(trifenilo-[^][5]-fosfanilideno)acetato (825 mg, 2,37 mmol, 1,50 equiv), tolueno (10,0 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 90°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado 0,28 g (52%) de (2Z)-3-[4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₄H₁₂F₆O₃, 343,1 (M+H), encontrado 343,1.

60

Paso 4: 3-[4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo

[0236]

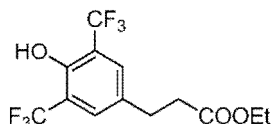
65



[0237] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó (2Z)-3-[4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo (280 mg, 0,82 mmol, 1,00 equiv), carbón de paladio (0,28 g), metanol (10 mL). La mezcla se sometió a 2 atm de H₂ y se agitó durante la noche a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,28 g (99%) de 3-[4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₄H₁₄F₆O₃, 345,1 (M+H), encontrado 345,1.

Paso 5: 3-[4-hidroxi-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo

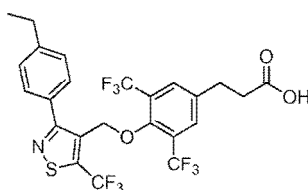
[0238]



[0239] En un matraz de fondo redondo de 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-[4-metoxi-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo (270 mg), 0,78 mmol, 1,00 equiv, diclorometano (5,0 mL). A continuación, se añadió BBr₃ (1N en diclorometano) (1,57 mL) gota a gota a -78°C. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua, se extrajo con 3x10 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 0,15 g (58%) de 3-[4-hidroxi-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₃H₁₂F₆O₃, 329,1 (M-H), encontrado 329,1.

Paso 6: Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]proapóico

[0240]



[0241] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de acoplamiento de Etapa 5 y 6 de (3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo metanosulfonato y 3-(4-hidroxi-3,5-bis(trifluorometilo)fenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 Hz, CD₃OD): δ 7,75 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,67-2,74 (m, 4H), 2,45 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₄H₁₈F₉NO₃S, 572,1 (M+H), encontrado 572,1.

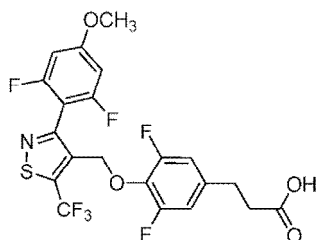
Ejemplo 43

Ácido 3-(4-[[3-(2,6-difluoro-4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 197

[0242]

5

10



15

[0243] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después del acoplamiento de Etapa 5 y 6 de (3-(2,6-difluoro-4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo metanosulfonato y 3-(4-hidroxi-3,5-difluoro)fenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,55-6,69 (m, 4H), 5,01 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,47 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{NO}_4\text{S}$, 508,1 (M-H), encontrado 507,9.

20

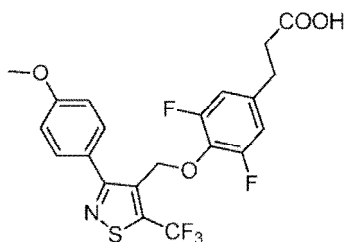
Ejemplo 44

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 99

25

[0244]

30



35

40

[0245] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (metanosulfonato de 3-(4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y etilo 3-(4-hidroxi-3,5-difluoro)fenilo)propanoato seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_4\text{S}$, 472,1 (M-H), encontrado 472,1.

Ejemplo 45

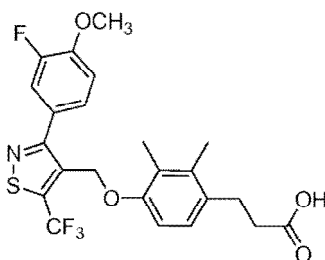
45

Ácido 3-(4-[[3-(3-fluoro-4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 172

50

[0246]

55



60

65

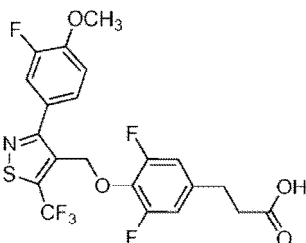
[0247] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (5-(trifluorometilo)-3-(3-fluoro-4-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo)metilo metanosulfonato y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo se hizo reaccionar por hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H), 7,48-7,58 (m, 2H), 7,31 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,89 (s, 3H),

2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{23}H_{21}F_4NO_4S$, 482,1 (M-H), encontrado 482,0.

Ejemplo 46

Ácido **3-(3,5-difluoro-4-[[3-(3-fluoro-4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 237**

[0248]

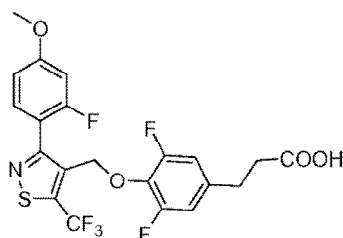


[0249] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (metanosulfonato de 3-(3-fluoro-4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y acetato de 3-(4-hidroxi-3,5-difluorofenilo)propanoato de metilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanquecino. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55-7,63 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86-6,91 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{21}H_{15}F_6NO_4S$, 490,1 (M-H), encontrado 489,9.

Ejemplo 47

Ácido **3-(3,5-difluoro-4-[[3-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 151**

[0250]



[0251] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (metanosulfonato de 3-(2-fluoro-4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-3,5-difluorofenil)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,25-7,30 (m, 1H), 6,70-6,83 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,57 (t, J = 7,8 Hz, 2H). Espectro de masas (EIS, m/z): Calc. para $C_{21}H_{17}F_6NO_4S$, 490,1 (M-H), encontrado 489,9.

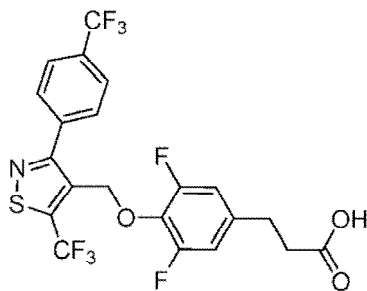
Ejemplo 48

Ácido **3-(3,5-difluoro-4-[[5-(trifluorometilo)-3-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 121**

[0252]

5

10



15 **[0253]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (5-(trifluorometilo)-3-(4-(trifluorometilo)fenilo)isotiazol-4-ilo)metilo metanosulfonato y etilo. 3-(4-hidroxi-3,5-difluorofenilo)propanoato seguido de hidrólisis para obtener el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_8\text{NO}_3\text{S}$, 510,1 (M-H), encontrado 509,9.

20

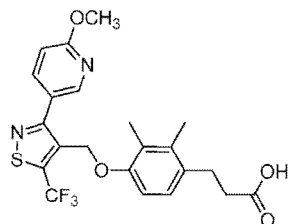
Ejemplo 49

25 **Ácido 3-(4-[[3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 167**

25

[0254]

30



35

40 **[0255]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo metanosulfonato y ácido 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoico seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,99-8,03 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 467,1 (M-H), encontrado 467,0.

45

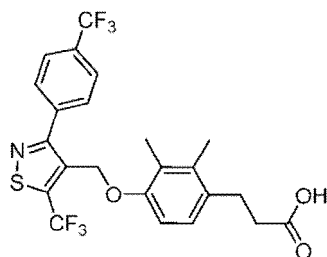
Ejemplo 50

50 **Ácido 3-(2,3-dimetilo-4-[[5-(trifluorometilo)-3-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 224**

50

[0256]

55



60

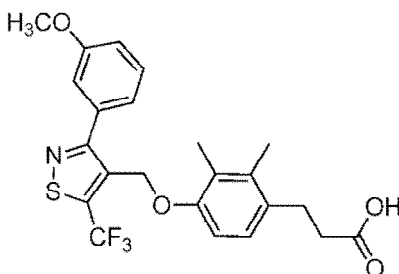
65 **[0257]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (5-(trifluorometilo)-3-(4-trifluorometilfenilo)isotiazol-4-ilo)

metanosulfonato de metilo y etilo 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,76 (s, 3H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$, 502,1 (M-H), encontrado 502,0.

Ejemplo 51

Ácido 3-(4-[[3-(3-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 126

[0258]

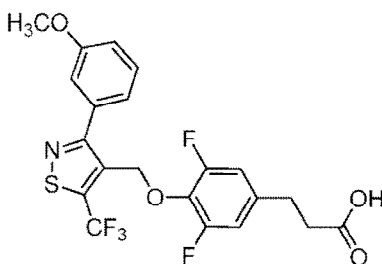


[0259] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (5-(trifluorometilo)-3-(3-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,21-7,38 (m, 3H), 6,96-7,04 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,067 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$, 464,1 (M-H), encontrado 464,0.

Ejemplo 52

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(3-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 94

[0260]



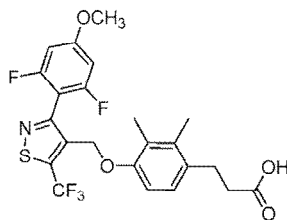
[0261] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (5-(trifluorometilo)-3-(3-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 6,82 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_4\text{S}$, 474,1 (M+H), encontrado 474,0.

Ejemplo 53

Ácido 3-(4-[[3-(2,6-difluoro-4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 229

[0262]

5



10

[0263] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (5-(trifluorometilo)-3-(2,6-difluoro-4-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,52-6,59 (m, 3H), 5,02 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,94 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₂₀F₅NO₄S, 502,1 (M+H), encontrado 502,1.

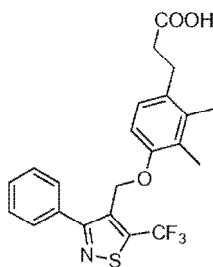
15

Ejemplo 54

Ácido 3-(2,3-dimetilo-4-[[3-fenilo-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 134

[0264]

25



30

35

[0265] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (5-(trifluorometilo)-3-fenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ: 7,68-7,70 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 3H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,95 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₀F₃NO₃S, 434,1 (M-H), encontrado 434,1.

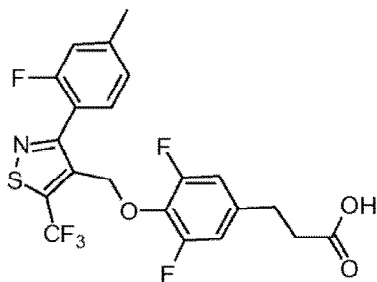
40

Ejemplo 55

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 65

[0266]

50



55

60

[0267] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,22-7,26 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,73-6,78 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z):

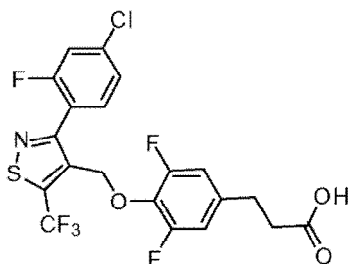
65

Calc. para $C_{21}H_{15}F_6NO_3S$, 476,1 (M+H), encontrado 476,1.

Ejemplo 56

5 **Ácido 3-(4-[[3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 74**

[0268]

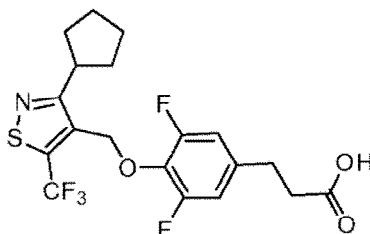


[0269] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (3-(2-fluoro-4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,30-7,44 (m, 3H), 6,73-6,81 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7, 5 Hz, 2H) Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{20}H_{12}ClF_6NO_3S$, 496,0 (M+H), encontrado 496,0.

Ejemplo 57

30 **Ácido 3-(4-[[3-ciclopentilo-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 71**

[0270]



[0271] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (3-ciclopentilo-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 6,89-6,96 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,57 (m, 1H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,06-2,12 (m, 2H), 1,81-1,97 (m, 4H), 1,69-1,79 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{19}H_{18}F_5NO_3S$, 436,1 (M+H), encontrado 436,1.

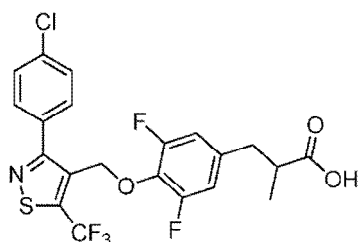
Ejemplo 58

55 **Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 108**

[0272]

60

65

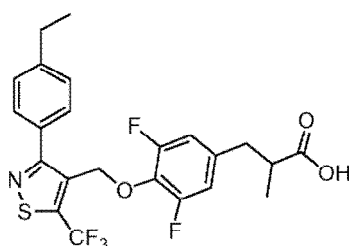


[0273] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo (preparado según la solicitud PCT WO2010/048207A2) seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,88-2,93 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 2H), 1,11 (d, J = 6,3 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{NO}_3\text{S}$: 492,0 (M+H), encontrado 492,0.

Ejemplo 59

Acido Cpd 80 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoico,

[0274]

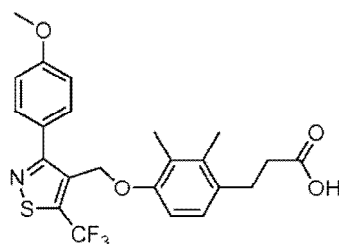


[0275] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,82-6,88 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,75 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2,58-2,65 (m, 2H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H) Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3\text{S}$, 486,1 (M+H), encontrado 486,1.

Ejemplo 60

Ácido Cpd 86 3-(4-[[3-(4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico,

[0276]



[0277] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (5-(trifluorometilo)-3-(4-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,65 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,96 - 7,02 (m, 3H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,92 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,07

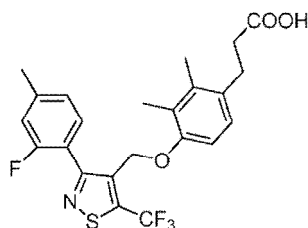
(s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{23}H_{22}F_3NO_4S$, 466,1 (M+H), encontrado 466,1.

Ejemplo 61

5 **Ácido 3-(4-[[3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 89**

[0278]

10



15

20

25

[0279] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo metanosulfonato y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,85 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{23}H_{24}F_4NO_3S$, 466,1 (M-H), encontrado 466,2.

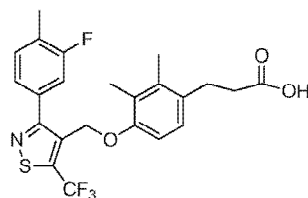
Ejemplo 62

30

Ácido 3-(4-[[3-(3-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 109

[0280]

35



40

45

50

[0281] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (3-(3-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,29-7,42 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{23}H_{21}F_4NO_3S$, 466,1 (M-H), encontrado 466,1.

Ejemplo 63

55 **Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(3-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd**

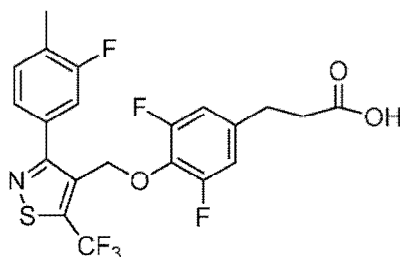
[0282]

60

65

5

10



15

20

[0283] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento metanosulfonato de (3-(3-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,34-7,52 (m, 3H), 6,83-6,91 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,368 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$, 474,1 (M-H), encontrado 474,1.

25

Ejemplo 64

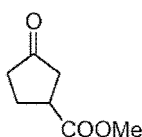
Ácido 3-(4-[[3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 199

30

Paso 1: 3-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo

35

[0284]



40

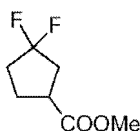
45

[0285] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 3-oxociclopentano-1-carboxílico (1,0 g, 7,80 mmol, 1,00 equiv), carbonato de potasio (1,62 g, 11,72 mmol, 1,50 equiv), acetona (20 mL). Esto fue seguido por la adición de yodometano (11,1 g, 78,20 mmol, 10,02 equiv) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. Los sólidos se recogieron por filtración. El filtrado fue concentrado. La mezcla resultante se diluyó con 10 mL de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3×10 mL de éter y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto dio como resultado 1,0 g (bruto) de 3-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo como un aceite amarillo. El crudo podría usarse para el siguiente paso directamente.

Paso 2: 3,3-difluorociclopentano-1-carboxilato de metilo

50

[0286]



55

60

65

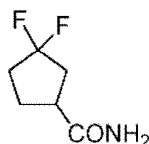
[0287] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo (1,1 g, 7,74 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de diclorometano (20 mL). A esto se añadió etanol (0,05 mL) y BAST (4,28 g, 19,37 mmol, 2,50 equiv) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 2 días a 30°C . El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. La reacción se concentró en 100 mL de solución acuosa de hielo NaHCO_3 y se agitó durante 10 minutos. La solución resultante se extrajo con 3×20 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1×50 mL de cloruro de hidrógeno y 1×30 mL de NaCl . La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,86 g (bruto) de 3,3-difluorociclopentano-1-carboxilato de metilo como un sólido. El crudo podría

usarse para el siguiente paso directamente.

Paso 3: 3,3-difluorociclopentano-1-carboxamida

5 [0288]

10



15 [0289] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 3,3-difluorociclopentano-1-carboxilato de metilo (1,8 g, 10,97 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), NH₄OH (acuoso) (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,5 g (crudo) de 3,3-difluorociclopentano-1-carboxamida como un sólido marrón.

20 **Paso 4: 5-(3,3-difluorociclopentilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona**

[0290]

25



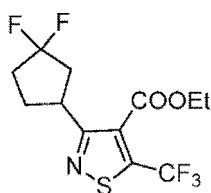
30

35 [0291] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 3,3-difluorociclopentano-1-carboxamida (1,5 g, 10,06 mmol, 1,00 equiv), tol (30 mL), cloro (clorosulfanilo) metanona (2,6 g, 19,85 mmol, 1,97 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10-1/30). Esto dio como resultado 300 mg de 5-(3,3-difluoro-ciclopentilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona como aceite marrón.

Paso 5: 3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

40 [0292]

45



50

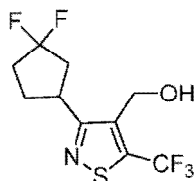
55 [0293] En un tubo sellado de 10 mL, se colocó 5-(3,3-difluorociclopentilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona (300 mg, 1,45 mmol, 1,00 equiv), 1,3-diclorobenceno (2 mL), 4,4,4-trifluorobut-2-inoato de etilo (481 mg, 2,90 mmol, 2,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a 160°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30). Esto dio como resultado 200 mg de 3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite marrón.

Paso 6. [3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

60 [0294]

65

5



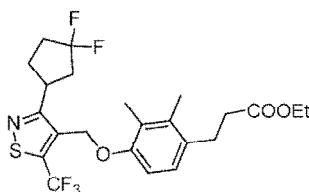
10 **[0295]** En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,61 mmol, 1,00 equiv), éter (5 mL), LAH (46 mg, 1,21 mmol, 2,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 1 h a 0°C. La reacción se detuvo luego mediante la adición de 10 mL de EA. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30-1/10). Esto dio como resultado 100 mg (crudo) de [3-(3,3-difluoro-ciclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como aceite amarillo

15

Paso 7: 3-(4-[[3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo

20 **[0296]**

25



30

35 **[0297]** en un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (50 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv), tol (3 mL), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo (77 mg, 0,35 mmol, 1,99 equiv), ADDP (87 mg, 0,35 mmol, 2,00 equiv), n-Bu3P (70 mg, 0,35 mmol, 1,99 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una placa de TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado 50 mg (crudo) de 3-(4-[[3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo como un aceite amarillo.

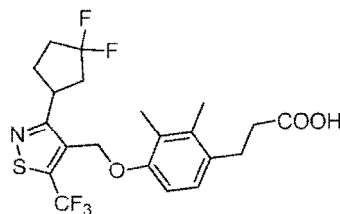
35

40 **Paso 8:** Ácido 3-(4-[[3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico

45 **[0298]**

45

50



55 **[0299]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo siguiente al Paso 6 por hidrólisis de 3-(4-[[3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto del título como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 2,93 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,42-2,68 (m, 4H), 2,06-2,37 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,20-1,40 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₂₂F₅NO₃S, 462,1 (M-H), encontrado 462,1.

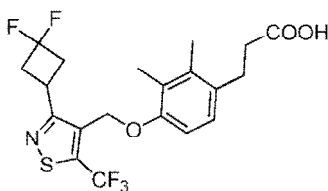
60

Ejemplo 65

65 **Acido 3-(4-[[3-(3,3-difluorociclobutilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 137**

[0300]

5



10

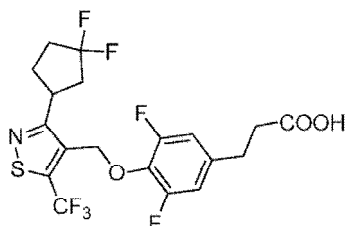
[0301] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 75 después del Paso 1-8 comenzando a partir de 3-oxociclobutano-1-carboxilato de etilo, proporcionando el producto del título como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 2,88-3,12 (m, 6H), 2,53 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3\text{S}$, 448,1 (M-H), encontrado 448,1.

Ejemplo 66

20 **Acido 3-(4-[[3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 164**

[0302]

25



30

35 [0303] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después del Paso 5 y 6 de acoplamiento [3-(3,3-difluorociclopentilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,90-6,98 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,88 - 3,94 (m, 1H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,50-2,64 (m, 4H), 2,20 - 2,41 (m, 4H). ^{19}F RMN (300 MHz, CD_3OD) δ -56,37, -90,10, -90,91, -130,13. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{NO}_3\text{S}$, 470,1 (M-H), encontrado 470,1.

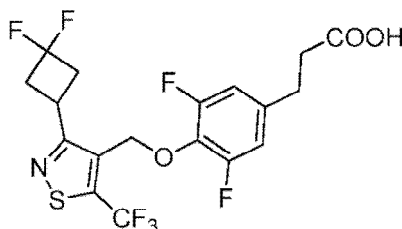
40

Ejemplo 67

45 **Acido 3-(4-[[3-(3,3-difluorociclobutilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 147**

[0304]

50



55

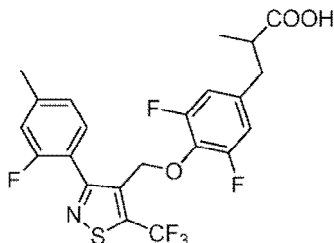
60 [0305] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (3-(3,3-difluorociclobutilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metanol y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,96 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,80 - 3,93 (m, 1H), 2,99 - 3,16 (m, 4H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{NO}_3\text{S}$, 456,1 (M-H), encontrado 456,1.

65

Ejemplo 68

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 76

[0306]

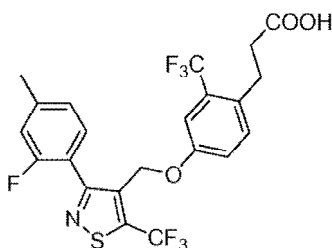


[0307] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metanol y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H) Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₇F₆NO₃S, 488,1 (M-H), encontrado 488,1.

Ejemplo 69

Ácido 3-(4-[[3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico Cpd 171

[0308]

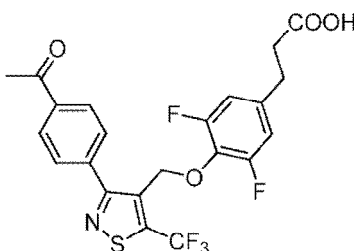


[0309] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después de los pasos 5 y 6 de acoplamiento (3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metanol y etilo 3-(4-hidroxifenilo)-2-(trifluorometilo)propanoato seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39-7,34 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₆F₇NO₃S, 506,1 (M-H), encontrado 506,1.

Ejemplo 70

Ácido 3-(4-[[3-(4-acetilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 131

[0310]



[0311] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando

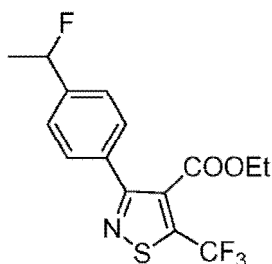
después del Paso 5 y 6 de acoplamiento 1-(4-(4-(hidroximetilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-3-ilo)fenilo)etanona y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,78-6,85 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,53-2,58 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₆F₅NO₄S, 484,1 (M-H), encontrado 484,1.

Ejemplo 71

Ácido 3-[4-([3-[4-(1-fluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico, Cpd 146

Paso 1: 3-[4-(1-fluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

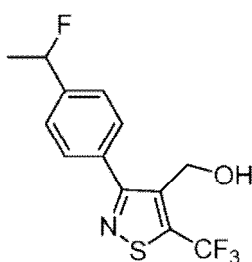
[0312]



[0313] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-[4-(1-hidroxietilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 0,87 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (18 mL), BAST (230,6 mg). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0°C en un baño de agua/hielo. La reacción se detuvo luego mediante la adición de 10 ml de NaHSO₃/H₂O (10%). La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en un horno a presión reducida, y concentrado al vacío. El residuo se aplicó sobre TLC-Placa con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 2). Esto dio como resultado 290 mg (96%) de 3-[4-(1-fluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo) 1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₅H₁₃F₄NO₂S, 348,1 (M+H), encontrado 348,1.

Paso 2: [3-[4-(1-fluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

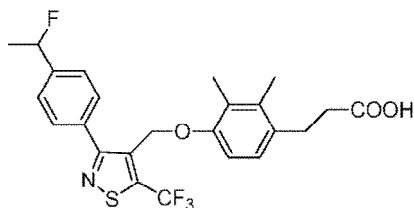
[0314]



[0315] En un vial de 8 ml, se colocó 3-[4-(1-fluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (290 mg, 0,83 mmol, 1,00 equiv.), tetrahidrofurano (1 mL). Esto fue seguido de la adición de LiAlH₄ (0,83 mL) gota a gota con agitación a 0°C en 1 minuto. La solución resultante se agitó durante 1 hora a 0°C en un baño de agua/hielo. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 1 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x3 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado 72 mg (28%) de [3-[4-(1-fluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un sólido blanco.

Paso 4: Ácido 3-[4-([3-[4-(1-fluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi)-2,3-dimetilfenil]propanoico

[0316]



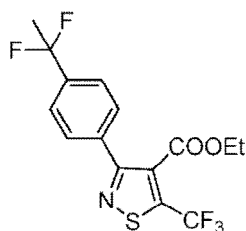
[0317] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después del Paso 5 y 6 de acoplamiento [3-[4-(1-fluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,53-5,75 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,53 - 1,65 (m, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₄H₂₃F₄NO₃S, 480,1 (M-H), encontrado 480,1.

Ejemplo 72

Ácido 3-[4-([3-[4-(1,1-difluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi)-2,3-dimetilfenilo]propanoico, Cpd 178

Paso 1: 3-[4-(1,1-difluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

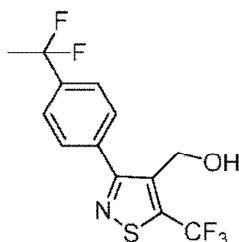
[0318]



[0319] En un tubo sellado de 40-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-acetilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,5 g, 4.37 mmol, 1,00 equiv), BAST (10 mL), [C₈min PF₆] (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 55°C en un baño de aceite. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 15 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (0:100). Esto dio como resultado 600 mg (38%) de 3-[4-(1,1-difluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₅H₁₂F₅NO₂S, 366,1 (M+H), encontrado 366,1.

Paso 2: [3-[4-(1,1-difluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

[0320]

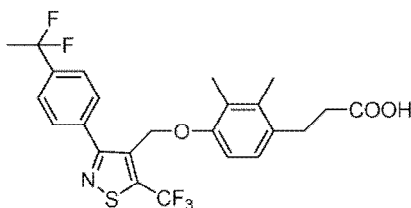


[0321] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 3-[4-(1,1-difluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (450 mg, 1,23 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (4 mL). Esto fue seguido de la adición de LiAlH₄ (2,5 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente (20 grados). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La solución resultante se

extrajo con 5x5 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (16:84). Esto dio como resultado 110 mg (28%) de [3-[4-(1, 1-difluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{13}H_{10}F_5NOS$, 324,0 (M+H), encontrado 324,0.

Paso 3: Ácido 3-[4-([3-[4-(1,1-difluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi)-2,3-dimetilfenilo]propanoico

[0322]

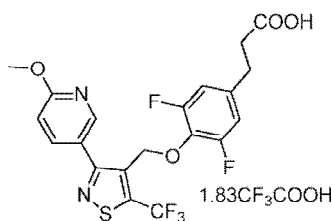


[0323] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando después del Paso 5 y 6, de acoplamiento [3-[4-(1, 1-difluoroetilo)fenilo]-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,710 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,90 - 2,02 (m, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{24}H_{22}F_5NO_3S$, 498,1 (M-H), encontrado 498,1.

Ejemplo 73

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 98

[0324]



[0325] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato de etilo (preparado de acuerdo con el procedimiento siguiente al Ejemplo 1, paso 1-5, usando 6-metoxicotinamida como material de partida) (50 mg, 0,10 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (1 ml), LiOH (50 mg, 2,09 mmol, 20,98 equiv), agua (1 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración. El producto bruto (20 mg) se purificó mediante Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna invertida, gel de sílice C_{18} ; fase móvil, TFA/ACN al 0,05% = 1/4 que aumenta a TFA/ACN al 0,05% = 0/1 en 20 minutos; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 8,8 mg (18%) de 3-(3,5-difluoro-4-((3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo) ácido propanoico como un sólido blanco. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,06 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 6,80 - 6,89 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{20}H_{15}F_5N_2O_4S$, 475,1 (M+H), encontrado 475,1.

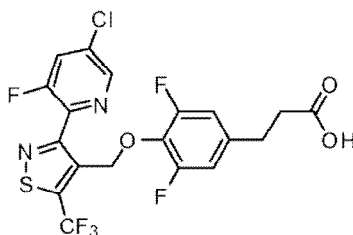
Ejemplo 74

Ácido 3-(4-((3-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 153

[0326]

5

10



15

[0327] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-3-fluoropicolinamida después de los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,42 (br, s, 1H), 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

20

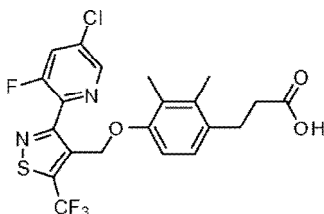
Ejemplo 75

Ácido **3-(4-((3-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 180**

25

[0328]

30



35

40

[0329] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-3-fluoropicolinamida después de los pasos 1-6 usando 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 6,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,8Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,8Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,78 (s, 3H).

45

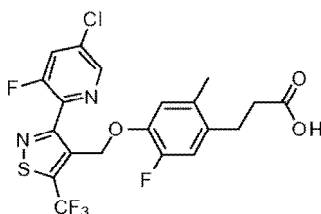
Ejemplo 76

Ácido **3-(4-((3-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-fluoro-2-metilfenilo)propanoico, Cpd 206**

50

[0330]

55



60

[0331] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-3-fluoropicolinamida después de los pasos 1-6 usando 3-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metilfenilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (br, s, 1H), 7,61 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,78 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H).

65

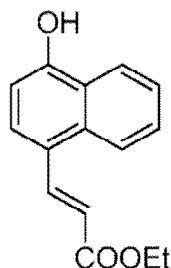
Ejemplo 77

Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]naftaleno-1-ilo)propanoico, Cpd 130**Paso 1: (2E)-3-(4-hidroxinaftalen-1-ilo)prop-2-enoato de etilo**

5 [0332]

10

15



20

25

[0333] En un matraz de fondo redondo de 100-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-hidroxinaftalen-1-carbaldehído (1,72 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv), etilo 2-(trifenilo-[5]-fosfanilodene)acetato (3,48 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv), tolueno (50 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (23/77). Esto dio como resultado 970 mg (40%) de (2E)-3-(4-hidroxinaftaleno-1-ilo)prop-2-enoato de etilo como un sólido amarillo.

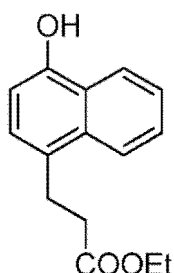
Paso 2: 3-(4-hidroxinaftalen-1-ilo)propanoato de etilo

[0334]

30

35

40



45

50

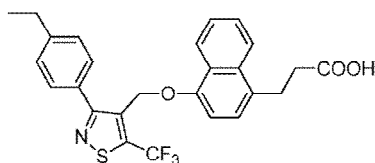
[0335] En un matraz de fondo redondo de 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2E)-3-(4-hidroxinaftaleno-1-ilo)prop-2-enoato de etilo (242 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), TsNHNH₂ (0,744 g), NaOAc (0,41 g), éter de etilenglicoldimetilo (15 mL), agua (3 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 30 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 2x10 mL de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (16/84). Esto dio como resultado 194 mg (80%) de 3-(4-hidroxinaftaleno-1-ilo)propanoato de etilo en forma de aceite incoloro.

Paso 3: Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]naftaleno-1-ilo)propanoico

[0336]

55

60



65

[0337] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de metanosulfonato de (3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo siguiendo los pasos 5 y 6 usando 3-(4-hidroxinaftaleno-1-ilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado en

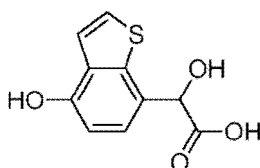
forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,39 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,65 (q, J₁ = 15,5 Hz, J₂ = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₆H₂₂F₃NO₃S, 486,1 (M+H), encontrado 486,1.

Ejemplo 78

Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-1-benzotiofeno-7-ilo)propanoico, Cpd 92

Paso 1: Ácido 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-ilo)acético

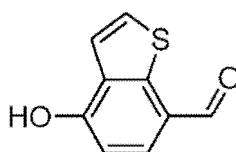
[0338]



[0339] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL y purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-benzotiofeno-4-ol (1,0 g, 6,32 mmol, 1,00 equiv, 95%), hidróxido de potasio (821 mg, 1,46 mmol, 2,20 equiv, 10%). Esto fue seguido por la adición de ácido 2-oxoacético (592 mg, 4,00 mmol, 1,20 equiv) a 0-5°C con 30 min. Si es necesario, se agrega más ácido 2-oxoacético de modo que el pH de la solución al final de la adición sea 11,5. Después de agitarse durante 3 horas a 0-5°C. Se añadieron 20 ml de éter de metilo de terc-butilo a la mezcla de reacción seguido de solución de HCl (25%) en agua de modo que el pH era 7. La mezcla bifásica se filtró a través de Speedex, luego se añadió una solución de HCl (25%) en agua a la fase acuosa de manera que el pH fue 2,0. Después de la adición de éter de metilo de terc-butilo (3 x 20 mL), la fase orgánica se separó a 25°C y se añadieron 50 mL de acetonitrilo a la fase orgánica. A la solución resultante se añadió por porciones a 20-30°C, una solución de tributilamina (1,23 g, 1,00 equiv) en 20 ml de éter de metilo de terc-butilo bajo siembra con cristales del producto. La suspensión resultante se agitó durante la noche a 20-30°C y luego se separó por filtración. La torta del filtro se secó en un horno a 60°C. El resultado proporciona (1,0 g, 63%) de ácido 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-ilo)acético como un sólido gris.

Paso 2: 4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-carbaldehído

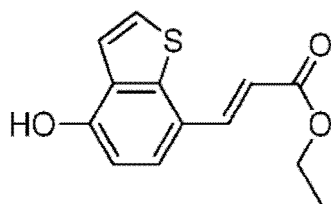
[0340]



[0341] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL y purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 2-hidroxi-2-(4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-ilo)acético (500 mg, 2,01 mmol, 1,00 equiv, 90%), Fe₂(SO₄)₃ (750 mg, 1,88 mmol, 1,15 equiv), etanol (0,75 mL), ácido sulfúrico (0,4 N) (3,75 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a 55-60°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, se añadieron 15 mL de acetato de isopropilo y 5 mL de agua con agitación, luego se separó la fase orgánica y se diluyó la fase orgánica con 10 mL de agua (el pH fue 3) y luego se añadieron soluciones de NaOH (2N) gota a gota a 20°C hasta que se alcanzó un pH de 12-12,5. La fase orgánica se eliminó y a la fase acuosa se añadieron soluciones de H₂SO₄ (2N) hasta que el pH fue 4-4,5. El producto precipitó durante la adición. La suspensión se agitó durante la noche a 25°C, luego durante 1,2 h en un baño de hielo y luego se filtró. Esto dio como resultado 200 mg (53%) de 4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-carbaldehído como un sólido gris.

Paso 3: (2E)-3-(4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-ilo)prop-2-enoato de etilo

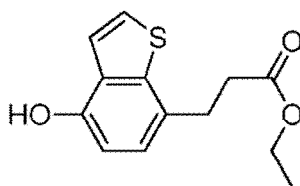
[0342]



[0343] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-carbaldehído (168 mg, 0,85 mmol, 1,00 equiv, 90%), acetato de etilo (trifenilfosforanilideno) (493 mg, 1,42 mmol, 1,50 equiv), tolueno (6 mL). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 120°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 5 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x5 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x10 mL de cloruro de sodio (aq). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina desarrollada con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 8). Esto resultó en 200 mg (81%) de (2E)-3-(4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-ilo)prop-2-enoato de etilo como un aceite marrón.

Paso 4: 3-(4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-ilo)propanoato de etilo

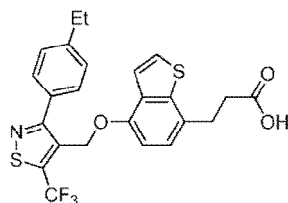
[0344]



[0345] En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de H₂, se colocó (2E)-3-(4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-ilo)prop-2-enoato de etilo (200 mg, 0,68 mmol, 1,00 equiv, 85%), carbono de paladio (100 mg), etanol (4 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina desarrollada con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 150 mg (79%) de 3-(4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-ilo)propanoato de etilo en forma de aceite incoloro.

Paso 5: Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-1-benzotiofeno-7-ilo)propanoico

[0346]



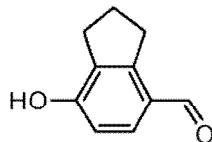
[0347] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-etilo-benzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(4-hidroxi-1-benzotiofeno-7-ilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,25 (brs, 1H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,60-2,73 (m, 4H), 1,15-1,23 (m, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₄H₂₀F₃NO₃S₂, 492,1 (M+H), encontrado 492,1

Ejemplo 79

Ácido 3-(7-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo)propanoico, Cpd 103

Paso 1: 7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbaldehído**[0348]**

5



10

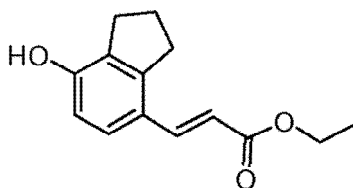
[0349] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó una solución de 2,3-dihidro-1H-inden-4-ol (3,0 g, 22,36 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL) y TiCl_4 (7,66 g, 40,38 mmol, 1,80 equiv). Después de 5 minutos, dicloro(metoxi)metano (2,81 g, 24,44 mmol, 1,10 equiv) se añadió a 0°C en un baño de agua/hielo y la solución resultante se agitó durante 3 h a 0°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 25 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x150 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 1x50 mL de H_2O , se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2,3). Esto dio como resultado 1,26 g (35%) de 7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-carbaldehído como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$, 163,1 (M+H), encontrado 163,1.

15

20

Paso 2: (2E)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)prop-2-enoato de etilo**[0350]**

25



30

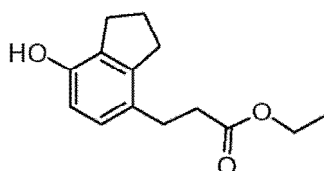
35

[0351] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, bajo nitrógeno, se colocó una solución de 7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-carbaldehído (115 mg, 0,71 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (4 mL), 2-(trifenilo-5-fosfanilideno)acetato de etilo (371 mg, 1,06 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó -5-durante 4 h a 120°C. La solución resultante se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2,3). Esto dio como resultado 87,4 mg (53%) de (2E)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)prop-2-enoato de etilo como un sólido blanco.

40

Paso 3: 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo**[0352]**

45



50

55

[0353] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó una solución de (2E)-3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)prop-2-enoato de etilo (87,4 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv) en etanol (4 mL) y paladio sobre carbono (80 mg). La mezcla se sometió entonces a una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 12 h a 25°C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 79,8 mg (91%) de 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo como un aceite amarillo.

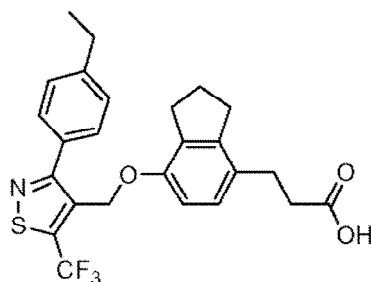
60

Paso 4: Ácido 3-(7-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoico**[0354]**

65

5

10



15

20

[0355] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-etilo-benzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,32-337 (m, 4H), 2,81-2,91 (m, 4H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, 476,1 (M+H), encontrado 476,0.

Ejemplo 80

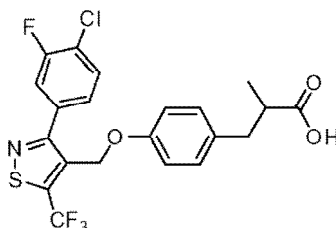
25

Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 165

[0356]

30

35



40

45

[0357] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 3-fluoro-4-cloro-benzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo (preparado según PCT Solicitud WO2010/048207A2) como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 5,05 (s, 2H), 3,03 (m, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,75 (m, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,70 (m, $J = 7,5$ Hz, 1H), 1,21 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ejemplo 81

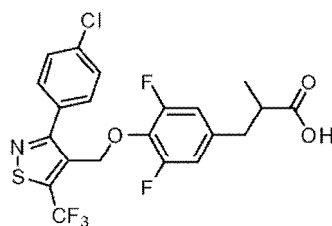
50

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 108

[0358]

55

60



65

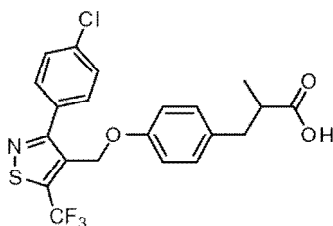
[0359] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-clorobenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo (preparado según a la solicitud PCT WO2010/048207A2) como agente de acoplamiento para proporcionar el

producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,02 (m, J = 6,5 Hz, 1H), 2,76 (m, J = 7,5 Hz, 1H), 2,68 (m, J = 7,0 Hz, 1H), 1,20 (d, J = 7,8 Hz, 3H).

5 Ejemplo 82

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 195

10 **[0360]**



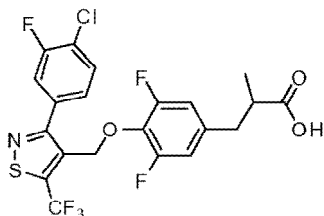
20 **[0361]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-clorobenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino.

25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,04 (m, J = 7,1 Hz, 1H), 2,80 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 2,75 (m, J = 7,0 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 83

30 **Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-3-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 90**

35 **[0362]**

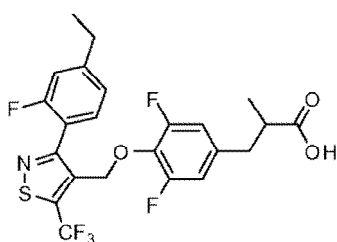


45 **[0363]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 3-fluoro-4-cloro-benzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,0, 6,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

50 Ejemplo 84

55 **Ácido 3-(4-((3-(4-etilo-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 188**

60 **[0364]**

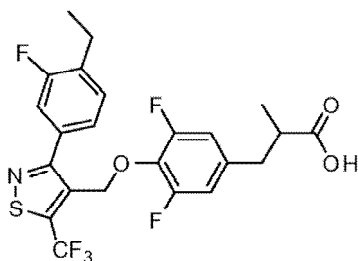


[0365] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 2-fluoro-4-etilo-benzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (m, J = 7,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,98 (m, J = 8,0 Hz, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,55 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 1,32 (t, J = 8,5 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 85

Ácido 3-(4-((3-(4-etilo-3-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 212

[0366]

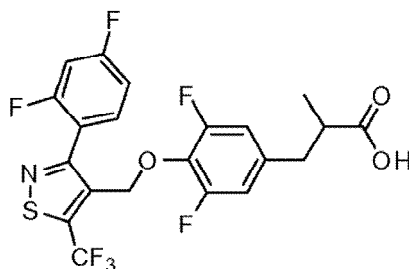


[0367] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 3-fluoro-4-etilo-benzamida después de los pasos 1-6 usando etilo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 1,29 (t, J = 8,6 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 86

Ácido 3-(4-((3-(2,4-difluorofenil)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 196

[0368]

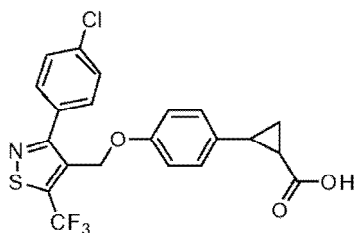


[0369] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 2,4-difluorobenzamida después de los pasos 1-6 usando 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,72 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,18 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 87

Ácido 2-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)ciclopropanocarboxílico, Cpd 205

[0370]

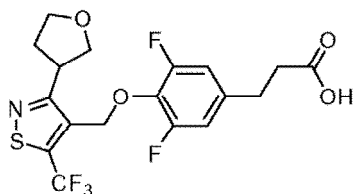


[0371] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 partiendo de 4-clorobenzamida después de los pasos 1-6 usando 2-(4-hidroxifenil)ciclopropanocarboxilato de etilo como agente de acoplamiento para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,85 (dd, J = 7,5, 4,0 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 7,6, 4,5 Hz, 1H), 1,38 (m, 1H).

Ejemplo 88

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-(tetrahidrofuran-3-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 214

[0372]



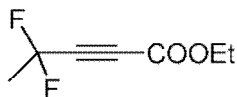
[0373] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Paso 5-6 usando tetrahidrofuran-3-carboxamida y el agente de acoplamiento de 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 6,92-6,95 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,85-4,17 (m, 5 H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,27-2,39 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_4\text{S}$, 438,1 [M+H], encontrado 438,1.

Ejemplo 89

Ácido 3-(4-[[5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 200

Paso 1: etilo 4,4-difluoropent-2-inoato

[0374]

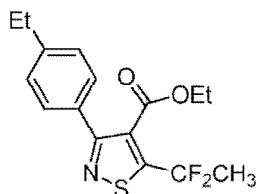


[0375] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-oxopent-2-inoato de etilo (420 mg, 3,00 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), la solución se enfrió a 0°C . Se añadieron DAST (2,415 g, 14,98 mmol, 5,00 equiv) y etanol (13,8 mg, 0,30 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C . La mezcla de reacción se añadió cuidadosamente al agua/hielo para romper el DAST. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 3x10 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,37 g (crudo) de 4,4-difluoropent-2-inoato de etilo como aceite naranja. El crudo podría usarse directamente para la siguiente etapa de reacción.

Paso 2: 5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

[0376]

5



10

[0377] En un tubo sellado de 10 mL, se colocó 5-(4-etilfenilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona (227 mg, 1,10 mmol, 1,00 equiv), etilo 4,4-difluoropent-2-inoato (357 mg, 2,20 mmol, 2,01 equiv), 1,3-diclorobenceno (3 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a 150°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 0,191 g (54%) de 5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite naranja.

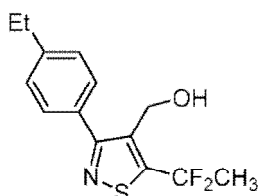
15

20

Paso 3: **[5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol**

[0378]

25



30

[0379] En un matraz de fondo redondo de 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (191 mg, 0,59 mmol, 1,00 equiv), tolueno (3 mL). Esto fue seguido por la adición de DIBAL-H (25% en tolueno) (1,67 g, 5,00 equiv) gota a gota con agitación a -78°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 30°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C con un baño de agua/hielo, luego se inactivó mediante la adición de 10 mL de agua y 10 mL de NH₄Cl. La solución resultante se extrajo con 4x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una placa de TLC. Esto dio como resultado 32 mg (19%) de [5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un sólido naranja. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. Para C₁₄H₁₅F₂NOS, 284,1 (M+H), encontró 284,1.

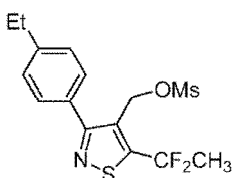
35

40

Paso 4: Metanosulfonato de [5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo

[0380]

50



55

60

65

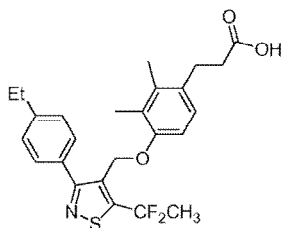
[0381] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó [5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (32 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (2 mL), MsCl (0,0258 g), trietilamina (34,2 mg, 0,34 mmol, 2,99 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 0,5 h a 28°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción luego se inactivó mediante la adición de 10 mL de agua, se recogió la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con 3x10 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,061 g (crudo) de metanosulfonato de [5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₅H₁₇F₂NO₃S₂, 362,4 (M+H), encontrado 362,4.

Paso 5: Ácido 3-(4-[[5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico

[0382]

5

10



15

20

[0383] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 después de los pasos 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [5-(1,1-difluoroetilo)-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,68 (q, $J_1 = 15,2\text{Hz}$, $J_2 = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,13 (t, $J = 18,6$ Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$, 460,2 (M+H), encontrado 460,2.

Ejemplo 90

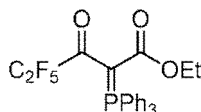
Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(pentafluoroetilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 192

25

Paso 1: 4, 4, 5, 5, 5-pentafluoro-3-oxo-2-(trifenilo-[5]-fosfanilideno)pentanoato de etilo

[0384]

30



35

40

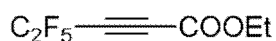
45

[0385] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 250-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó bromuro de (2-etoxi-2-oxoetilo)trifenilfosfonio (17,16 g, 39,97 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (100 mL). La solución se enfrió a 0°C en el baño de hielo/agua. Se añadió trietilamina (8,888 g, 87,83 mmol, 2,20 equiv) gota a gota y se agitó a esta temperatura, se agitó durante 15 minutos. Luego se añadió pentafluoropropanoilo de 2,2,3,3,3-pentafluoropropoato (13,64 g, 43,99 mmol, 1,10 equiv) gota a gota y se agitó durante otras 2 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con THF frío, se recogieron la fase orgánica y se concentraron. Se añadieron 100 mL de agua destilada al residuo y se agitó violentamente. El sólido blanco apareció. Filtrado y secado bajo el vacío. Esto dio como resultado 14,4 g (73%) de 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxo-2-(trifenilo-[5]-fosfanilideno)pentanoato de etilo como un sólido blanco. Espectro de masa (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{O}_3\text{P}$, 495,4 (M+H), encontrado 495,4.

Paso 2: 4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-inoato de etilo

[0386]

50



55

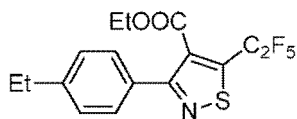
[0387] En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó 4,4,5,5,5-pentafluoro-3-oxo-2-(trifenilo-[5]-fosfanilideno)pentanoato de etilo (7,4 g, 14,97 mmol, 1,00 equiv). Se termolizó a presión reducida (0,1 ~ 10 torr). Una vez que la olla de destilación llegó a 140°C , el fosforano sólido comenzó a fundirse y la evolución de acetileno. La mezcla se calentó a $220 \sim 240^\circ\text{C}$ y el acetileno se recogió en el baño de etanol-nitrógeno líquido. Esto dio como resultado 0,6 g (19%) de 4,4,5,5,5-pentafluoropent-2-inoato de etilo como aceite naranja.

60

Paso 3: 3-(4-etilfenilo)-5-(perfluoroetilo)isotiazol-4-carboxilato de etilo

[0388]

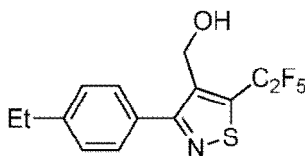
65



[0389] En un tubo sellado de 10-mL, se colocó 5-(4-etilfenilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona (155 mg, 0,75 mmol, 1,00 equiv), etilo 4,4, 5,5,5-pentafluoropent-2-inoato (250 mg, 1,16 mmol, 1,55 equiv), 1,3-diclorobenceno (3 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a 150°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:19). El resultado fue una mezcla del producto 0,192 g como el aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₆H₁₄F₅NO₂S, 380,3 (M+H), encontrado 380,3.

Paso 4: 3-(4-etilfenilo)-5-(pentafluoroetilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

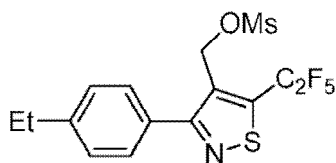
[0390]



[0391] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-etilfenilo)-5-(pentafluoroetilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (180 mg, 0,47 mmol, 1,00 equiv), tolueno (10 mL). Esto fue seguido de la adición de DIBAL-H (25% en tolueno) (1,35 g, 5,00 equiv) gota a gota con agitación a -78°C. La solución resultante se calentó a 30°C de forma natural y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua a 0°C, la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x30 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC. Esto dio como resultado 0,108 g (67%) de 3-(4-etilfenilo)-5-(pentafluoroetilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₄H₁₂F₅NOS, 338,3 (M+H), encontrado 338,3.

Paso 5: Metanosulfonato de [3-(4-etilfenilo)-5-(pentafluoroetilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo

[0392]



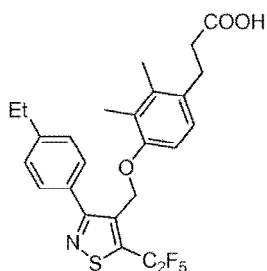
[0393] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó [3-(4-etilfenilo)-5-(pentafluoroetilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (108 mg, 0,32 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL). La solución se enfrió a 0°C. MsCl (73 mg, 0,64 mmol, 2,00 equiv) y trietilamina (0,097 g, 0,96 mmol, 3,00 equiv) se añadieron gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 3x10 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,150 g (bruto) de metanosulfonato de [3-(4-etilo-fenilo)-5-(pentafluoroetilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo como un sólido blanco. Y podría usarse para el próximo paso directamente. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₅H₁₄F₅NO₃S₂, 416,4 (M+H), encontrado 416,4.

Paso 6: Acido 3-(4-[3-(4-etilfenilo)-5-(pentafluoroetilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico

[0394]

5

10



15

20

[0395] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiente a los pasos 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [3-(4-etilfenilo)-5-(pentafluoroetilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,91 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,68 (q, J₁ = 15,3 Hz, J₂ = 7,5 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₅H₂₄F₅NO₃S, 514,1 (M+H), encontrado 514,1.

Ejemplo 91

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 179

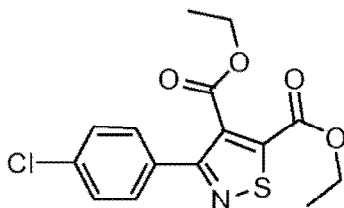
25

Paso 1: 4,5-dietilo 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4,5-dicarboxilato

30

[0396]

35



40

[0397] En un tubo sellado de 150-mL, se colocó 5-(4-clorofenilo)-2H-1,3,4-oxatiazol-2-ona (2 g, 9,65 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dietilo but-2-inedioato (3,29 g, 19,33 mmol, 2,00 equiv), 1,3-diclorobenceno (30 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a 148°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1 g (31%) de 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4,5-dicarboxilato de 4,5-dietilo como un aceite marrón.

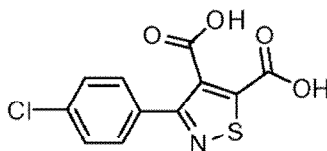
45

Paso 2: Ácido 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4,5-dicarboxílico

50

[0398]

55



60

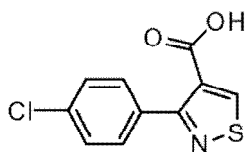
[0399] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó una solución de 4,5-dietilo 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4,5-dicarboxilato (3,28 g, 9,84 mmol, 1,00 equiv) en etanol (20 mL) y una solución de hidróxido de sodio (2,36 g, 59,00 mmol, 6,00 equiv) en agua (20 mL). La solución resultante se agitó durante 2,5 ha 90°C en un baño de aceite. El valor de pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3x150 mL de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 1x10 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 1,86 g (69%) de ácido 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4,5-dicarboxílico como un sólido amarillo.

65

Paso 3: Ácido 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico

[0400]

5



10

[0401] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó ácido 3-(4-clorofenilo)-1, 2-tiazol-4,5-dicarboxílico (1,8697 g, 6,74 mmol, 1,00 equiv), 1,2-diclorobenceno (20 mL). La solución resultante se agitó durante 20 min a 200°C. La mezcla resultante se concentró, y luego se añadieron 30 mL de éter de petróleo lentamente cuando estaba caliente. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con éter de petróleo. Esto dio como resultado 1,35 g (86%) de ácido 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico como un sólido blanco.

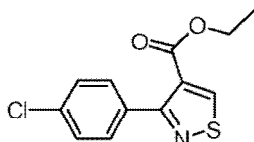
15

Paso 4: 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

[0402]

20

25



30

[0403] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó etanol (10 mL), cloruro de tionilo (440 mg, 3,70 mmol, 1,00 equiv), ácido 3-(4-clorofenilo)-1, 2-tiazol-4-carboxílico (860 mg, 3,69 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 6 h a 90°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se recogió en 150 mL de diclorometano, se lavó con 1x30 mL de salmuera. La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 0,72 g (75%) de 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite marrón.

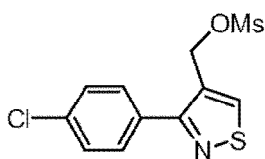
35

Paso 5: Metanosulfonato de (3-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metilo

[0404]

40

45



50

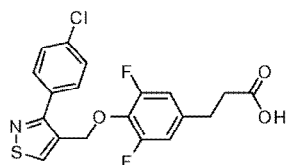
[0405] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 después de los Pasos 4 y 5 por reducción de 3-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo seguido de mesilación para proporcionar el producto deseado como un aceite blanquecino.

Paso 6: Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico

55

[0406]

60



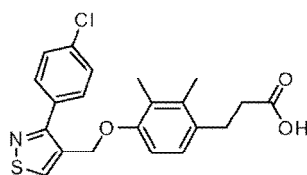
65

[0407] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiente al Paso 5-6 mediante acoplamiento de metanosulfonato de (3-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3,5-difluoro)-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 5,15 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2 H).

Ejemplo 92

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 166

[0408]

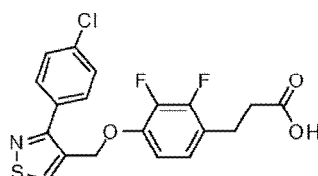


[0409] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después de los pasos 5 y 6 mediante acoplamiento de metanosulfonato de 3-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propano seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 93

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 189

[0410]

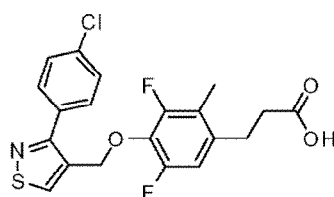


[0411] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después de los pasos 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de 3-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 2H), 7,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,84 (m, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (m, J = 7,2 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,68 (m, 2 H).

Ejemplo 94

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluoro-2-metilfenilo)propanoico, Cpd 231

[0412]



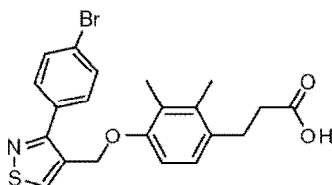
[0413] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después de los pasos 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de 3-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(2,6-difluoro-4-hidroxi-3-metilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido

no blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,91 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 95

Ácido 3-(4-((3-(4-bromofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 170

[0414]

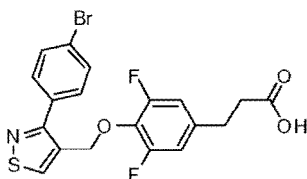


[0415] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después de los pasos 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de 3-(4-bromofenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 7,60 (abq, $J = 10,5, 4,5$ Hz, 4H), 6,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 96

Ácido 3-(4-((3-(4-bromofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 169

[0416]

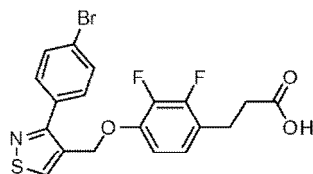


[0417] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después de los pasos 5 y 6 mediante acoplamiento de metanosulfonato de 3-(4-bromofenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H).

Ejemplo 97

Ácido 3-(4-((3-(4-bromofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 187

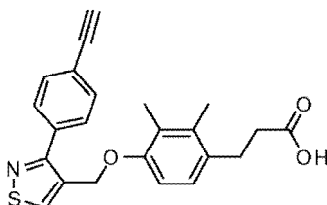
[0418]



[0419] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después de los pasos 5 y 6 mediante acoplamiento de metanosulfonato de 3-(4-bromofenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido por hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (s, 1H), 7,62 (s, 4H), 6,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,68 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,95 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 98**Ácido 3-(4-((3-(4-etinilfenil)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 161**5 **[0420]**

10



15

20

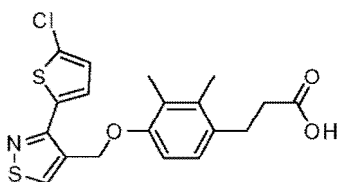
[0421] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después de los Pasos 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de 3-(4-etinilfenilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,31 (m, 4H), 6,86 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 99**Ácido 3-(4-((3-(5-clorotiofeno-2-ilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 204**

25

[0422]

30



35

40

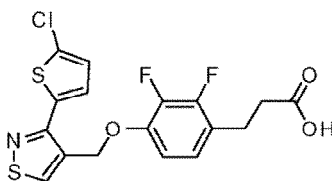
[0423] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 siguiente a los Pasos 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de 3-(5-clorotiofeno-2-ilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como una solución blanquecina. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,96 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 100**Ácido 3-(4-((3-(5-clorotiofen-2-ilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 226**

45

[0424]

50



55

60

[0425] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después del Paso 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de 3-(5-clorotiofeno-2-ilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,98 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

Ejemplo 101

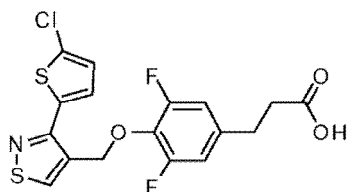
65

Ácido 3-(4-((3-(5-clorotiofeno-2-ilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 202

[0426]

5

10



15

[0427] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después del Paso 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de 3-(5-clorotiofeno-2-ilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(3, 5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 M Hz, CDCl_3) δ 8,71 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 2,90 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

Ejemplo 102

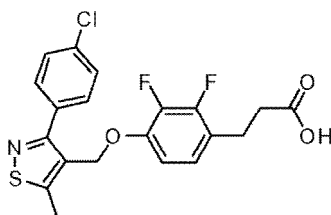
20

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-metilisotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 119

[0428]

25

30



35

[0429] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91 después del Paso 5 y 6 mediante acoplamiento ((3-(4-clorofenilo)-5-metilisotiazol-4-ilo)metanol y 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,90 (m, J = 5,6 Hz, 1H), 6,72 (m, J = 5,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,62 (s, 3H).

40

Ejemplo 103

Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 64

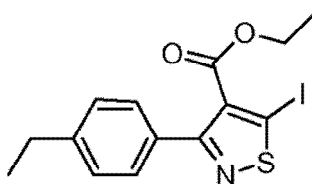
45

Paso 1: 3-(4-etilfenilo-5-yodo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

[0430]

50

55



60

[0431] En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó tetrahidrofurano (15 mL). Esto fue seguido por la adición de bis(propano-2-ilo)amina (1,34 g, 13,24 mmol, 1,50 equiv). La mezcla se enfrió a -78°C . A esto se añadió n-BuLi (2,5 M) (5,28 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 40 minutos. A la mezcla se añadió una solución de 3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (2,3 g, 8,80 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 40 minutos. A la mezcla se añadió una solución de I_2 (3,35 g, 13,19 mmol, 1,50 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL). La solución resultante se agitó durante 40 minutos a -78°C . La reacción se sofocó luego mediante la adición de 80 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x80 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 2,1 g (62%) de 3-(4-

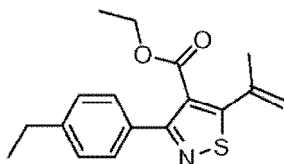
65

etilfenilo)-5-yodo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite rojo.

Paso 2: 3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

5 [0432]

10



15

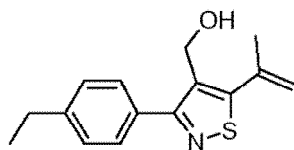
[0433] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 3-(4-etilfenilo)-5-yodo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-ilo)-1,3,2-dioxaborolano (130,24 mg, 0,78 mmol, 1,50 equiv), carbonato de sodio (164,34 mg, 1,55 mmol, 3,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (37,82 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv), DME/H₂O (6 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a 95°C en un baño de aceite en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se extrajo con 150 mL de diclorometano. La capa orgánica se lavó con 1x30 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Esto dio como resultado 287,4 mg de 3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite marrón. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₇H₁₉NO₂S, 302,4 (M+H), encontrado 302,4.

25

Paso 3: [3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

[0434]

30



35

[0435] En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato (280 mg, 0,93 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (6 mL). Se añadió DIBAL-H (1,32 g, 2,50 equiv) a -78°C. La solución resultante se agitó durante 4 h a -78°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 200 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con 1x30 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por el método de TLC con éter de petróleo/acetato de etilo (3:1). Esto dio como resultado 305,3 mg (crudo) de [3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₅H₁₇NOS, 260,4 (M+H), encontrado 260,4.

40

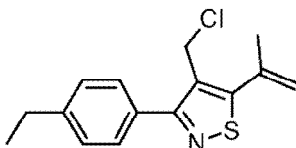
45

Paso 4: 4-(clorometilo)-3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)isotiazol

[0436]

50

55



[0437] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó una solución de [3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (305,3 mg, 1,18 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (15 mL), MsCl (268,8 mg, 2,00 equiv), trietilamina (297,6 mg, 2,94 mmol, 2,50 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 40 minutos a 25°C. Se agregaron 10,0 mL de agua a la mezcla. La fase orgánica se separó y se lavó con 10,0 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se usó en la etapa siguiente directamente sin purificación adicional. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₅H₁₆ClNS, 278,8 (M+H), encontrado 278,8.

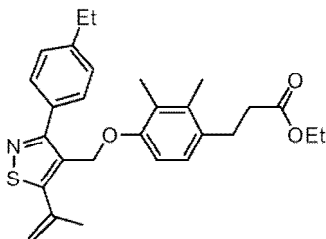
60

65

Paso 5: Etilo 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato**[0438]**

5

10



15

20

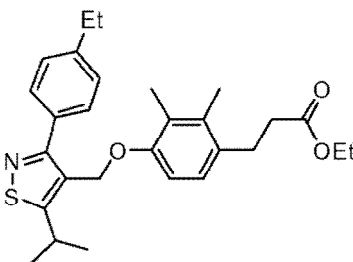
25

[0439] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó una solución de 4-(clorometilo)-3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol (326,5 mg, 1,18 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (6 mL), carbonato de potasio (488,0 mg, 3,53 mmol, 3,00 equiv), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo (392,5 mg, 1,77 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25°C y se añadieron a la mezcla 30 mL de acetato de etilo y 20 mL de agua. La capa orgánica se separó y se lavó con 3x10 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por el método de TLC con éter de petróleo/acetato de etilo (6:1). Esto dio como resultado 111,3 mg (20%) de 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]etilo]metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₈H₃₃NO₃S, 464,6 (M+H), encontrado 464,6.

Paso 6: 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo**[0440]**

30

35



40

45

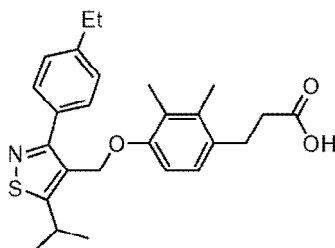
[0441] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó una solución de 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato (76,3 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv) en etanol (5 mL) y paladio sobre carbono (10%, 76 mg). La mezcla se sometió entonces a una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 12 h a 25°C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 73,1 mg (95%) de 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato como aceite blanco.

Paso 7: Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico**[0442]**

50

55

60



65

[0443] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato (73,1 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv), LiOH (73 mg, 3,05 mmol, 19,42 equiv), tetrahidrofurano/H₂O (5 mL). La solución resultante se agitó durante 12 h a 25°C. La solución resultante se

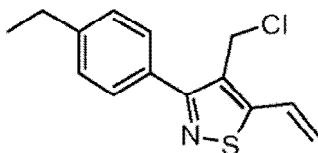
concentró. El valor de pH del residuo se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno 1M. La solución resultante se extrajo con 3x40 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El producto crudo fue purificado por Prep-HPLC con las siguientes condiciones ($_1$ -Waters 2767-5): Columna, SunFire Prep C₁₈, 5 μ m, 19*100 mm; fase móvil, agua y CH₃CN (30% CH₃CN hasta 90% en 10 min, hasta 100% en 2 min, hasta 30% en 2 min; detector, UV 220 y 254 nm. Esto dio como resultado 3,4 mg (5%) de ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico como un sólido blanco ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,44-3,53 (m, 1H), 2,92 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,52 (t, J = 7,2 Hz, 2,24), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. Para C₂₆H₃₁NO₃S, 438,2 (M+H), encontrado 438,2.

Ejemplo 104

Ácido 3-(4-[[5-etilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 217

Paso 1: 4-(clorometilo)-3-(4-etilfenilo)-5-vinilisotiazol

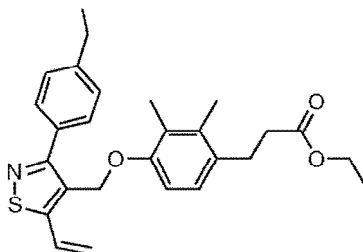
[0444]



[0445] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 122 siguiente al Paso 2 mediante el acoplamiento de Stille de 3-(4-etilfenilo)-5-yodo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo y tributilo(vinilo)stanano para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₄H₁₄ClNS, 264,1 (M-H), encontrado 264,1.

Paso 2: 3-(4-[[5-etenilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo

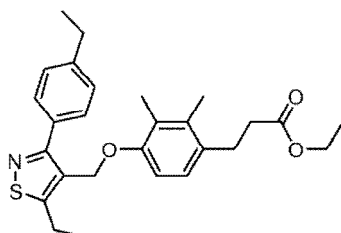
[0446]



[0447] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 122 después del Paso 5 mediante el acoplamiento de 4-(clorometilo)-3-(4-etilfenilo)-5-vinilisotiazol con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₇H₃₁NO₃S, 450,2 (M-H), encontrado 450,2.

Paso 3: 3-(4-[[5-etilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo

[0448]

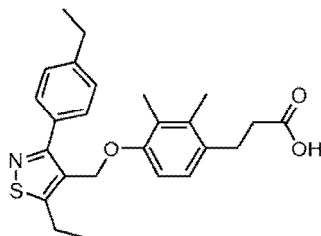


[0449] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 122 después del

Paso 6 por hidrogenación de 3-(4-[[5-etileno-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-etilo]ilo]metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato para dar el producto deseado como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{27}H_{33}NO_3S$, 452,2 (M-H), encontrado 452,2.

5 **Paso 4: Ácido 3-(4-[[5-etilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico**

[0450]



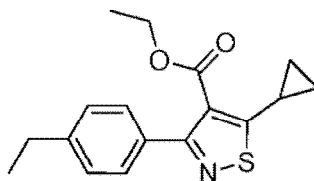
20 **[0451]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 122 después del Paso 7 por hidrólisis de 3-(4-[[5-etilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-etilo]ilo]metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,92 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,52 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,39 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{25}H_{29}NO_3S$, 424,2 (M-H), encontrado 424,2.

Ejemplo 105

30 **Ácido 3-(4-[[5-ciclopropilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 149**

Paso 1: 5-ciclopropilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

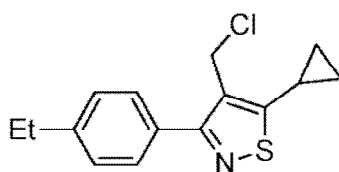
[0452]



45 **[0453]** En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-etilfenilo)-5-yodo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 0,77 mmol, 1,00 equiv), ácido ciclopropilrotónico (100 mg, 1,16 mmol, 1,50 equiv), carbonato de sodio (246 mg, 2,32 mmol, 3,00 equiv), $Pd(dppf)Cl_2$ (56,7 mg, 0,08 mmol, 0,10 equiv), éter de etilenglicoldimetilo (6 mL), agua (3 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a 95°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 90 mg (39%) de 5-ciclopropilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

Paso 2: 4-(clorometilo)-5-ciclopropilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol

55 [0454]

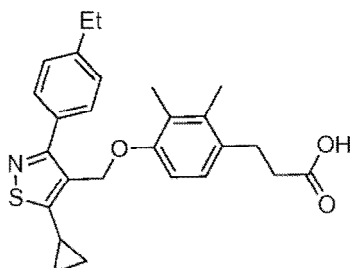


65 **[0455]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 122 siguiendo los

pasos 3 y 4 por reducción de 5-ciclopropilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo y luego cloración para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo.

Paso 3: Ácido 3-(4-[[5-ciclopropilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico

[0456]



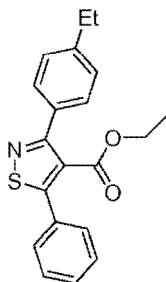
[0457] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 122 siguiendo los pasos 5 y 7 mediante el acoplamiento de 4-(clorometilo)-5-ciclopropilo-3-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,70 (q, $J = 7,6, 15,6$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,25-2,27 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,20-1,28 (m, 5H), 0,88-0,87 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$, 436,2 (M+H), encontrado 436,2.

Ejemplo 106

Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 233

Paso 1: 3-(4-etilfenilo)-5-fenilo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

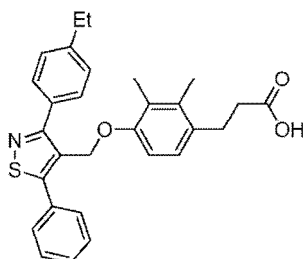
[0458]



[0459] En un matraz de fondo redondo de 8-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó dimetiléter de etilenglicol (2 mL), agua (1 mL), 3-(4-etilfenilo)-5-yodo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (50 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv), ácido fenilborónico (18,9 mg, 0,16 mmol, 1,20 equiv), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,2 mg, 0,01 mmol, 0,06 equiv), carbonato sódico (41 mg, 0,39 mmol, 3,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 2 h a 90°C . La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 56 mg de 3-(4-etilfenilo)-5-fenilo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$, 338,1 (M+H), encontrado 338,1.

Paso 2: Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico

[0460]



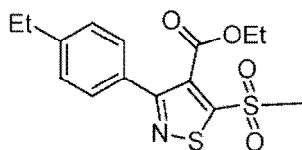
[0461] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiendo los Pasos 2-6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de (3-(4-etilfenilo)-5-fenilisotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4)-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,58-7,59 (m, 2H), 7,42 (t, J = 3,0 Hz, 3H), 7,22 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,97 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,60 - 2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₉H₂₉NO₃S, 472,2 (M+H), encontrado 472,2.

Ejemplo 107

Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-metoxi-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 228

Paso 1: 3-(4-etilfenilo)-5-metanosulfonilo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo

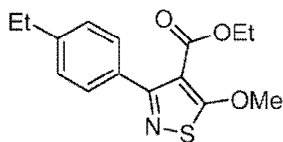
[0462]



[0463] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó N,N-dimetilformamida (8 mL), CuI (391 mg, 2,05 mmol, 1,99 equiv), 3-(4-etilfenilo)-5-yodo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 1,03 mmol, 1,00 equiv), metanosulfonato sódico (421,7 mg, 4,13 mmol, 4,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 16 h a 80°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 170 mg (48%) de 3-(4-etilfenilo)-5-metanosulfonilo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₅H₁₇NO₄S₂, 340,1 (M+H), encontrado 340,1.

Paso 2: 3-(4-etilfenilo)-5-metoxi-1,2-tiazol-4-carboxilato de metilo

[0464]



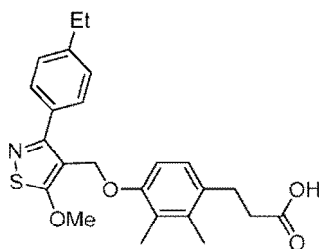
[0465] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó una solución de 3-(4-etilfenilo)-5-metanosulfonilo-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (150 mg, 0,44 mmol, 1,00 equiv), metanol (15 mL), MeONa (119,47 mg, 5,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 2 h a 70°C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con 2x15 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x30 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 141,4 mg (en bruto) de 3-(4-etilfenilo)-5-metoxi-1,2-tiazol-4-carboxilato de metilo como un aceite blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₅H₁₇NO₃S, 292,1 (M+H), encontrado 292,1.

Paso 3: Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-metoxi-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico

[0466]

5

10



15

20

[0467] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiendo los pasos 2 a 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de (3-(4-etilfenilo)-5-metoxisotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,91 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,68 (q, $J_1 = 15,2$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{S}$, 426,2 (M+H), encontrado 426,2.

Ejemplo 108

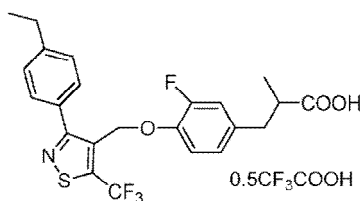
25

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3-fluorofenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 105

[0468]

30

35



40

45

50

[0469] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3-fluorofenilo)-2-metilpropanoato (74 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv) (preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, etapa 5, por acoplamiento (3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metanol y 3-(3-fluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo), tetrahidrofurano (1,5 mL). Esto fue seguido de la adición de una solución de LiOH (74 mg, 3,09 mmol, 20,69 equiv) en agua (1,5 mL) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. Se empleó cloruro de hidrógeno (2N) para ajustar el pH a 1. Los sólidos se recogieron por filtración. El producto bruto (35 mg) se purificó por HPLC Prep. Con las siguientes condiciones (I de agua 2767-16): columna, SunFire Prep C_{18} 5 μm , 19*150 nm; fase móvil, agua con ácido trifluoroacético al 0,05% y CH_3CN (70% de CH_3CN hasta 90% en 7,0 min, hasta 100% en 2,0 min, hasta 70% en 2,0 min); Detector, 254 nm. Esto dio como resultado 3,4 mg (5%) de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3-fluorofenilo)-2-metilpropanoico como un sólido blanco. ^1H RMN (300Hz, CD_3OD): 7,64 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92-7,03 (m, 3H), 5,14 (s, 2H), 2,89-2,97 (m, 1H), 2,62 - 2,75 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 3,3 Hz, 3H). ^{19}F RMN (300Hz, CD_3OD): δ -56,57, -76,95, -135,59. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21,5}\text{F}_{5,5}\text{NO}_4\text{S}$, 468,1 (M-0,5 CF_3COOH +H), encontrado 468,1.

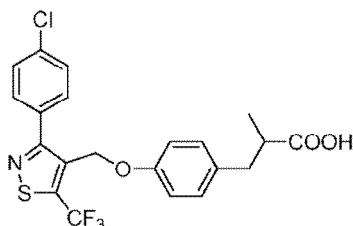
55

Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 195

[0470]

60

65



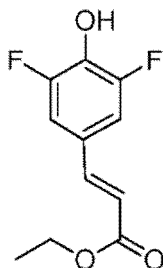
[0471] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiendo los pasos 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de 3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metilo y 3-(4-hidroxifenilo)-2-metilo-propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido fuera de la corriente. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,93-2,98 (m, 1H), 2,63-2,74 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₇ClF₃NO₃S, 454,0 (M-H), encontrado 454,0.

Ejemplo 110

Ácido 2-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ciclopropano-1-carboxílico, Cpd 163

Paso 1: (2Z)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)prop-2-enoato de etilo

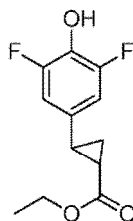
[0472]



[0473] En un matraz de fondo redondo de 250-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-bromo-2,6-difluorofenol (6,3 g, 30,15 mmol, 1,00 equiv), prop-2-enoato de etilo (17,2 g, 171,80 mmol, 5,70 equiv), P(Tolilo)₃ (18,24 g), DIEA (11,6 g, 89,76 mmol, 2,98 equiv), PdCl₂ (0,531 g), N,N-dimetilformamida (100 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 30 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (30/70). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 6 g (79%) de (2Z)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)prop-2-enoato de etilo como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₁H₁₀F₂O₃, 229,1 (M+H), encontrado 229,1.

Paso 2: 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo

[0474]

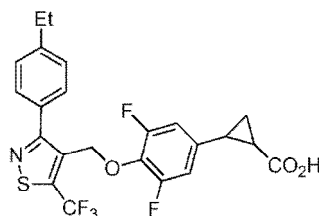


[0475] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó una solución de 3-metilo-1-nitro-3-nitrosoguanidina

(1,25 g, 8,50 mmol, 6,80 equiv) en éter (19 mL). Esto fue seguido de la adición de una solución de hidróxido de potasio (1,57 g, 27,98 mmol, 22,40 equiv) en agua (2,5 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La mezcla se agitó a 0 grados durante 2 minutos, se preparó el diazometano. La fase de éter se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se usó para la reacción directamente. Matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó (2E)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)prop-2-enoato de etilo (285 mg, 1,25 mmol, 1,00 equiv), Pd(OAc)₂ (47 mg, 0,21 mmol, 0,17 equiv), éter (12 mL). La mezcla se enfrió a 0°C, la solución en éter de diazometano que se obtuvo arriba se añadió gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 0°C en un baño de agua/hielo. La reacción se detuvo luego mediante la adición de ácido acético. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (30/70). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 130 mg (39%) de 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)ciclopropano-1-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₂H₁₂F₂O₃, 243,1 (M+H), encontrado 243,1.

Paso 3: Ácido 2-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ciclopropano-1-carboxílico

[0476]

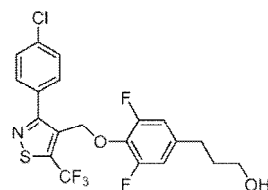


[0477] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiendo los pasos 5 y 6 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo y el 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)ciclopropano-1-carboxilato de etilo seguido de hidrólisis es para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,63-6,71 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,49 - 2,55 (m, 2H), 1,64-1,89 (m, 2H), 1,29 - 1,37 (m, 4H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₁₈F₅NO₃S, 482,1 [M-H], encontrado 482,1.

Ejemplo 111

3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 100

[0478]



[0479] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato (100 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (2 mL). Esto fue seguido de la adición de una solución de LAH (7,5 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (1 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 60 minutos a 0°C en un baño de agua/hielo. El progreso de la reacción se controló mediante TLC/LCMS (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 5x5 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto (90 mg) se purificó mediante Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): columna, gel de sílice C₁₈; fase móvil, TFA/ACN al 0,05% = 4/1 que aumenta a TFA/ACN al 0,05% = 0/1 en 20 minutos; Detector, UV 254 nm. Esto dio como resultado 28,9 mg (32%) de 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,56 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,80-1,85 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₅ClF₅NO₂S, 464,0 (M+H), encontrado 464,0.

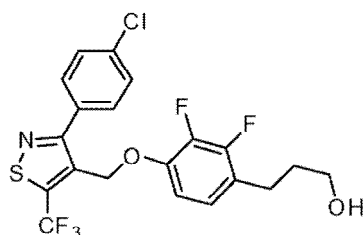
Ejemplo 112

3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 132

[0480]

5

10



15 **[0481]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,89 (dd, J = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,71 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,45 (br, s, 1H).

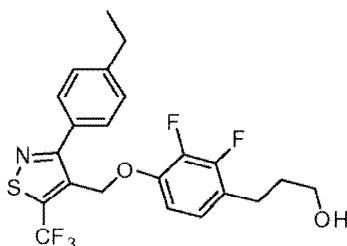
20 Ejemplo 113

3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 139

25 **[0482]**

30

35



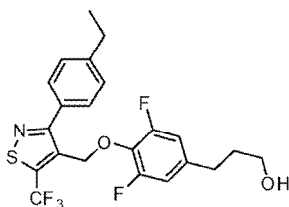
40 **[0483]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,71 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (m, 4H), 1,87 (m, J = 9,5 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 9,1 Hz, 3H).

Ejemplo 114

45 **3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 135**

50 **[0484]**

55



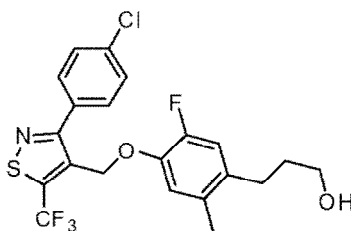
60 **[0485]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,14 (s, 2 H), 3,67 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,84 (m, J = 6,7 Hz, 2H), 1,52 (br, s, 1H), 1,27 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

65 Ejemplo 115

3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-fluoro-2-metilfenilo)propano-1-ol, Cpd 63**[0486]**

5

10



15 **[0487]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 por reducción de LAH de 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-fluoro-2-metilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,88 (m, J = 7,3 Hz, 2H), 1,60 (br, s, 1H).

20

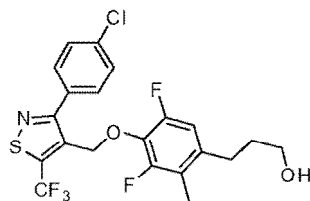
Ejemplo 116**3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluoro-2-metilfenilo)propano-1-ol, Cpd 223**

25

[0488]

30

35



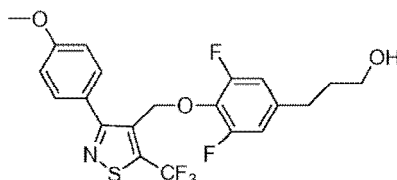
40 **[0489]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluoro-2-metilfenilo)propanoato para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (br, s, 1H).

40

Ejemplo 117**3-(3,5-difluoro-4-[[3-(4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propano-1-ol, Cpd 234****[0490]**

50

55



60 **[0491]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(3,5-difluoro-4-((3-(4-metoxifenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,77-1,81 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₈F₅NO₃S, 460,1 (M+H), encontrado 460,1.

60

Ejemplo 118

65

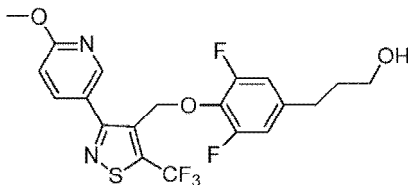
3-(3,5-difluoro-4-[[3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propano-1-ol, Cpd

81

[0492]

5

10



15

[0493] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 110 mediante reducción con LAH de 3-(3,5-difluoro-4-((3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-5-trifluoro de etilo (trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoato para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 3H), 5,23 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,56 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,80 - 1,85 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 461,1 (M+H), encontrado 461,1.

20

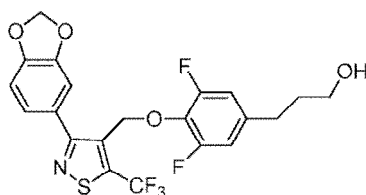
Ejemplo 119

3-(4-[[3-(2H-1,3-benzodioxol-5-ilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 93

25

[0494]

30



35

[0495] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,03 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,82 - 1,76 (m, 2 H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_4\text{S}$, 474,1 (M+H), encontrado 474,1.

40

Ejemplo 120

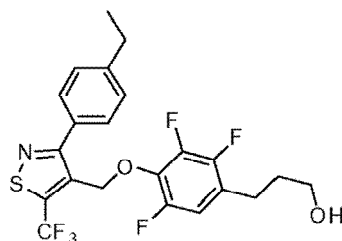
45

3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 238

[0496]

50

55



60

[0497] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,76 (m, 1H), 3,70 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,74 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,52 (brs, s, 1H), 1,27 (t, J = 9,5 Hz, 3H).

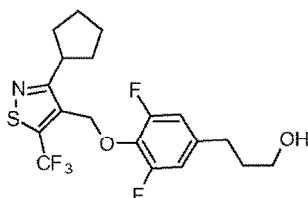
65

Ejemplo 121

3-(4-[[3-ciclopentilo-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 141

5 [0498]

10



15

[0499] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-ciclopentilo-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,64-3,54 (m, 3H), 2,66 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,05-2,09 (m, 2H), 1,70 - 1,95 (m, 8 H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_2\text{S}$, 422,1 (M+H), encontrado 422,1.

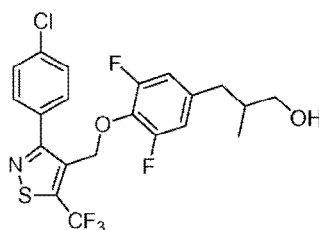
20

Ejemplo 122

25 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropano-1-ol, Cpd 230

[0500]

30



35

[0501] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoato para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (CDCl_3): 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,79-6,85 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 2,76 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 5,2$ Hz, 1H), 2,74-2,79 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 0,89 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_5\text{NO}_2\text{S}$, 478,1 (M+H), encontrado 478,1.

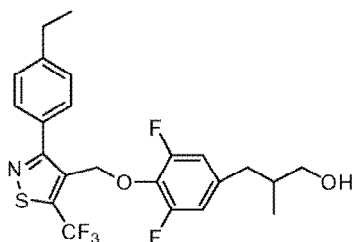
45

Ejemplo 123

50 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropano-1-ol, Cpd 216

[0502]

55



60

[0503] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 111 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoato para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 (d, J

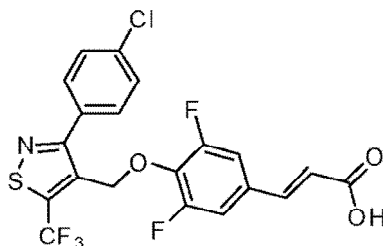
65

= 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,78-6,84 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,41 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,71-2,79 (m, 3H), 2,30-2,36 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₂₂F₅NO₂S, 472,2 (M+H), encontrado 472,2.

5 Ejemplo 124

Ácido (E)-3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo) acrílico, Cpd 201

10 **[0504]**

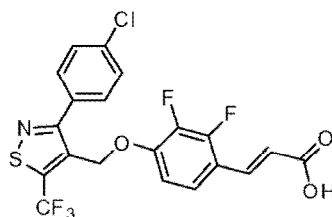


25 **[0505]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiendo los pasos 5 y 6 por hidrólisis de (E)-etilo 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)acrilato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H).

30 Ejemplo 125

Ácido (E)-3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo) acrílico, Cpd 240

35 **[0506]**

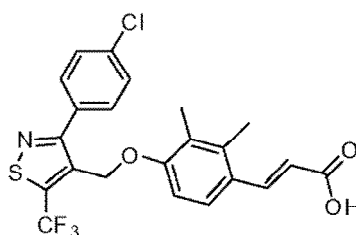


45 **[0507]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiendo los pasos 5 y 6 mediante acoplamiento de (3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metanol y (E)-3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)acrilato de etilo luego hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H).

50 Ejemplo 126

Ácido (E)-3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo) acrílico, Cpd 244

55 **[0508]**



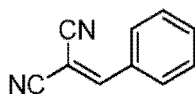
[0509] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiendo los pasos 5 y 6 mediante acoplamiento de (3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metanol y (E)-etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)acrilato luego se hidroliza para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,95 (s, 3H).

Ejemplo 127

Ácido 3-[4-[(3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo)metoxi]-2,3-dimetilfenilo]propanoico, Cpd 101

Paso 1: 2-(fenilmetilideno)propandinitrilo

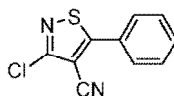
[0510]



[0511] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocaron benzaldehído (4 g, 37,69 mmol, 1,00 equiv), propandinitrilo (3,3 g, 49,95 mmol, 1,30 equiv), n-butanol (10 mL), piperidina (1 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a 20°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con 1x33 mL de H₂O/EtOH (10/1). Los sólidos se recogieron por filtración. El sólido se secó en un horno. Esto dio como resultado 4,2 g (69%) de 2-(fenilmetilideno)propandinitrilo como un sólido amarillo.

Paso 2: 3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

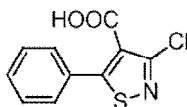
[0512]



[0513] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 2-(fenilmetilideno)propandinitrilo (1,5 g, 9,24 mmol, 1,00 equiv, 95%), S₂Cl₂ (5,3 g, 39,26 mmol, 4,00 equiv), piridina (76,9 mg, 0,97 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a 145°C en un baño de aceite. La reacción se detuvo luego mediante la adición de 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 700 mg (33%) de 3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un sólido amarillo.

Paso 3: Ácido 3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-carboxílico

[0514]

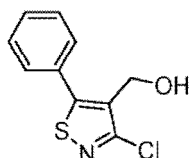


[0515] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (700 mg, 3,01 mmol, 1,00 equiv, 95%), con H₂SO₄ (4 mL). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 135°C en un baño de aceite. Esto fue seguido de la adición de una solución de NaNO₂ (318 mg, 4,61 mmol, 1,45 equiv) en agua (15 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 0,5 horas adicionales mientras que se mantenía la temperatura a 50°C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de hidróxido sódico/H₂O (10%). La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a 3 con 2N HCl. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 500 mg (66%) de ácido 3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-carboxílico como un sólido blanco.

Paso 4: (3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo)metanol

[0516]

5



10

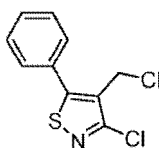
[0517] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-carboxílico (500 mg, 1,88 mmol, 1,00 equiv, 90%), clorobenceno (2 mL), BH_3 (3,1 mL, 3,00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 12 h a 50°C en un baño de aceite. La reacción se detuvo luego mediante la adición de 10 mL de bicarbonato de sodio/ H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 80 mg (18%) de (3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo)metanol como un sólido blanco.

15

20 Paso 5: 3-cloro-4-(clorometilo)-5-fenilo-1,2-tiazol

[0518]

25



30

[0519] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó (3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo)metanol (80 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv, 97%), MsCl (81,6 mg, 0,72 mmol, 2,00 equiv), TEA (107,7 mg, 1,06 mmol, 3,00 equiv), diclorometano (1,5 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a 20°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x5 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 85 mg (96%) de 3-cloro-4-(clorometilo)-5-fenilo-1,2-tiazol como un aceite amarillo.

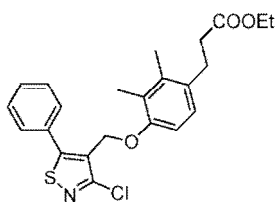
35

40 Paso 6: 3-[4-[(3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo)metoxi]-2,3-dimetilfenilo]propanoato de etilo

40

[0520]

45



50

[0521] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 3-cloro-4-(clorometilo)-5-fenilo-1,2-tiazol (70 mg, 0,27 mmol, 1,00 equiv, 95%), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo (95 mg, 0,41 mmol, 1,50 equiv, 97%), CS_2CO_3 (282 mg, 0,84 mmol, 3,00 equiv, 97%), N,N-dimetilformamida (1,5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla resultante se lavó con 1x10 mL de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado 90 mg (75%) de 3-[4-[(3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo)metoxi]-2,3-dimetilfenilo]propanoato de etilo como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3\text{S}$, 430,1 (M+H), encontrado 430,1.

55

60

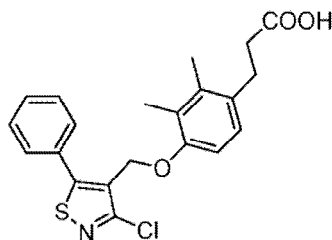
65 Paso 7: Ácido 3-[4-[(3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo)metoxi]-2,3-dimetilfenilo]propanoico

[0522]

65

5

10



[0523] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 3-[4-[(3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo)metoxi]-2,3-dimetilfenilo]propanoato de etilo (105 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv, 90%), una solución de LiOH (105 mg, 4,38 mmol, 19,95 equiv) en agua (1 mL), tetrahidrofurano (1 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Los sólidos se recolectaron por filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío, se lavó con n-hexano. Esto dio como resultado 37 mg (41%) de ácido 3-[4-[(3-cloro-5-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo)metoxi]-2,3-dimetilfenilo]propanoico como un sólido blanco. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,52-7,56 (m, 5H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,91 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₂₀ClNO₃S, 402,0 (M+H), encontrado 402,0.

Ejemplo 128

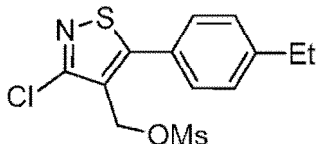
25 **Ácido 3-(4-[[5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 158**

Paso 1: Metanosulfonato de [3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo

30 [0524]

30

35



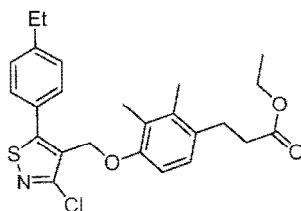
40 [0525] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 126 siguiendo los Pasos 1-5 usando 4-etilo benzaldehído como material de partida para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo.

Paso 2: 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo

45 [0526]

50

55



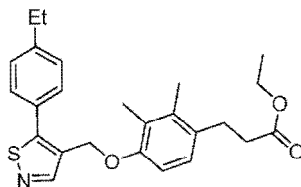
60 [0527] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 después del Paso 6 de acoplamiento metanosulfonato de [3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo y etilo 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo.

Paso 3: 3-(4-[[5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo

[0528]

65

5



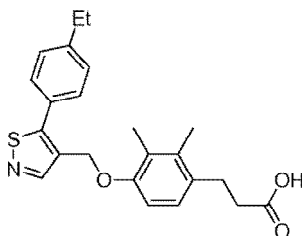
10 **[0529]** En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de H₂, se colocó 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo (60 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv, 90%), carbono de paladio (60 mg), etanol (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. Los sólidos se filtraron. El filtro estaba concentrado. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 20 mg (36%) de 3-(4-[[5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo como aceite incoloro.

15 **Paso 4: Ácido 3-(4-[[5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico**

20 **[0530]**

20

25



30

35 **[0531]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 después del Paso 7 por hidrólisis de 3-(4-[[5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,90 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,71 (dd, J = 7,8, 15,3 Hz, 2H), 2,48-2,50 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₂₅NO₃S, 396,2 (M+H), encontrado 396,2.

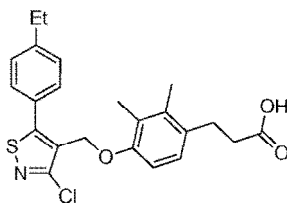
40 **Ejemplo 129**

40

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 85

45 **[0532]**

45



50

55 **[0533]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 por hidrólisis de 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,72 (q, J = 7,6, 15,2 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,27 (t, J = 8,0 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₂₄ClNO₃S, 430,1 (M+H), encontrado 430,1.

60

Ejemplo 130

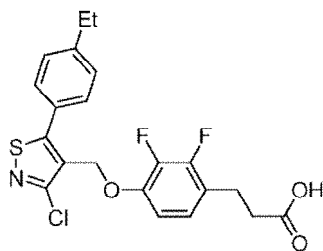
Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 66

65

[0534]

5

10



15

[0535] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiendo los Pasos 6 y 7 mediante el acoplamiento de 3-cloro-4-(clorometilo)-5-(4-etilfenilo)isotiazol y 3-(4-hidroxi-etilo-2,3-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,87 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,76 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,61 (q, $J = 7,5, 15,2$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$, 438,1 (M+H), encontrado 438,1.

20

Ejemplo 131

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 124

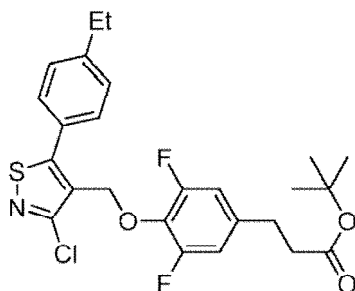
25

Paso 1: 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo

[0536]

30

35



40

45

[0537] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó [3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo metanosulfonato (20 mg, 0,05 mmol, 1,00 equiv), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (16 mg, 0,07 mmol, 1,20 equiv), carbonato de potasio (25 mg, 0,18 mmol, 3,00 equiv), N,N-dimetilformamida (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x5 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x10 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre la TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15). Esto dio como resultado 20 mg (71%) de 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluoropenilo de etilo)propanoato como aceite incoloro.

50

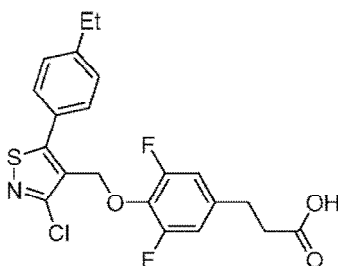
Paso 2: Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico

[0538]

55

60

65

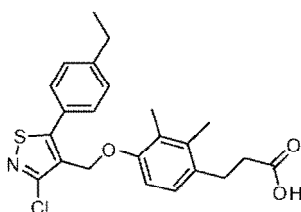


[0539] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo (20 mg, 0,04 mmol, 1,00 equiv, 90%), TFA (0,5 mL), CH₂Cl₂ (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (2 mL) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones: columna, SunFire Prep C18, 5 µm, 19x100 mm; fase móvil, agua de 0,05% de TFA y CH₃CN (40% de CH₃CN hasta 100% en 6 min, retención 100% en 2 min, hasta 40% en 0,1 min, retención 40% en 1,9 min); Detector, UV 220 y 254nm. Esto dio como resultado 10 mg (59%) de ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico como un sólido marrón. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (q, J = 7,2, 15,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₈ClF₂NO₃S, 438,1 (M+H), encontrado 438,2.

Ejemplo 132

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(4-etilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 85

[0540]

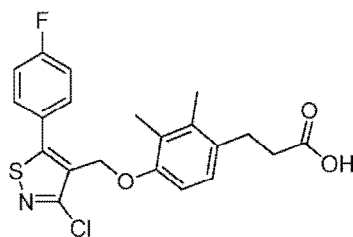


[0541] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiendo los Pasos 1-7 usando 4-etilbenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,75 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,8 Hz, 3H). LCMS (ESI, M/Z) para C₂₃H₂₄ClNO₃S: 429,1, 431,1.

Ejemplo 133

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-fluorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 154

[0542]



[0543] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiendo los Pasos 1-7 usando 4-fluorobenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,56-7,61 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,91 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,22 (s, 1H), 2,07 (s, 1 H); Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para: C₂₁H₁₉ClFNO₃S : 420,1 (M+H), encontrado 420,1.

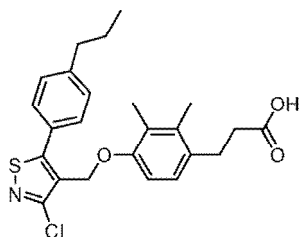
Ejemplo 134

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-propilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 218

[0544]

5

10



20

[0545] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiente a los Pasos 1-7 usando 4-n-propilbenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,51 - 1,63 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3\text{S}$, 444,1 (M+H), encontrado 444,1.

Ejemplo 135

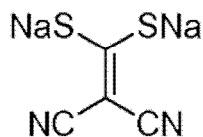
Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 186

25

Paso 1: 2-(2,4-ditia-1,5-disodapentano-3-ilideno)propanedinitrilo

[0546]

30



35

[0547] En un vaso de precipitados de plástico de 2500 ml, se colocó hidróxido de sodio (80 g, 2,00 mol, 2,00 equiv), etanol (900 mL). Esto fue seguido por la adición de propandinitrilo (66 g, 999,07 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a 10-15°C. A esto se añadió metanodiona (76 g, 998,15 mmol, 1,00 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con EtOH (50 mL *3). El sólido se secó en un horno. Esto dio como resultado 120 g (65%) de 2-(2,4-ditia-1,5-disodapentano-3-ilideno)propanedinitrilo como un sólido amarillo.

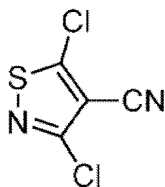
40

Paso 2: Dicloro-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

45

[0548]

50



55

[0549] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-(2,4-ditia-1,5-disodapentano-3-ilideno)propanedinitrilo (40 g, 214,86 mmol, 1,00 equiv) en CCl_4 (300 mL). A lo anterior se introdujo Cl_2 (g). La solución resultante se agitó durante 4 h a 25°C. Los sólidos se filtraron, se lavaron con 3x50 mL de DCM. La fase de DCM se combinó y se concentró. Esto dio como resultado 3,5 g (crudo) de dicloro-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un aceite marrón.

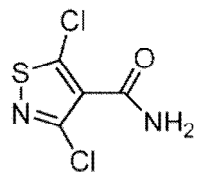
60

Paso 3: 3,5-dicloroisotiazol-4-carboxamida

65

[0550]

5



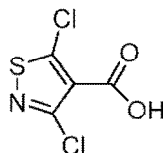
10

[0551] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó dicloro-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (3,7 g, 20,67 mmol, 1,00 equiv), ácido sulfúrico (15 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110°C. La solución se usó para el siguiente paso directamente.

15 **Paso 4: Ácido dicloro-1,2-tiazol-4-carboxílico**

[0552]

20



25

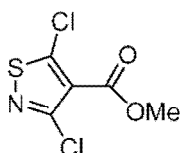
[0553] Se añadió NaNO₂ (1 g, 14,49 mmol, 1,13 equiv), agua (30 mL), dicloro-1,2-tiazol-4-carboxamida (2 g, 10,15 mmol, 1,00 equiv) a la solución de ácido sulfúrico de 3, 5-dicloroisotiazol-4-carboxamida. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 50°C. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. Esto dio como resultado 400 mg (crudo) de ácido dicloro-1,2-tiazol-4-carboxílico como un sólido marrón.

30

Paso 5: 3, 5-dicloro-1,2-tiazol-4-carboxilato de metilo

35 **[0554]**

40



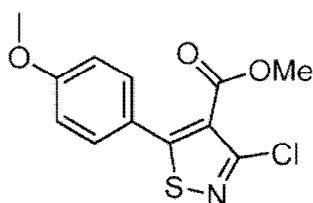
45 **[0555]** En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó ácido dicloro-1,2-tiazol-4-carboxílico (400 mg, 2,02 mmol, 1,00 equiv), metanol (10 mL), ácido sulfúrico (2 mL). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (5:100). Esto dio como resultado 350 mg (82%) de 3,5-dicloro-1,2-tiazol-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

50

Paso 6: 3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de metilo

55 **[0556]**

60

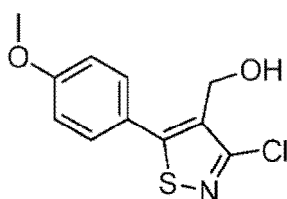


65

[0557] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3,5-dicloro-1,2-tiazol-4-carboxilato de metilo (300 mg, 1,41 mmol, 1,00 equiv) en Tol (5 mL), ácido (4-metoxifenilo)borónico (270 mg, 1,78 mmol, 1,26 equiv), Pd(OAc)₂ (17 mg, 0,08 mmol, 0,05 equiv), KF (260 mg), 18-Corona-6 (180 mg, 0,68 mmol, 0,48 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:19). Esto dio como resultado 330 mg (74%) de 3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de metilo como un cristal blanco.

Paso 7: [3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

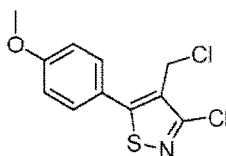
[0558]



[0559] En un matraz de fondo redondo de 25-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó metilo 3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato (450 mg, 1,59 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (25 mL). Esto fue seguido por la adición de LAH (90 mg, 2,37 mmol, 1,50 equiv), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C en un baño de agua/hielo. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 2 ml de MeOH. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80). Esto dio como resultado 223 mg (55%) de [3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un sólido amarillo claro.

Paso 8: 3-cloro-4-(clorometilo)-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol

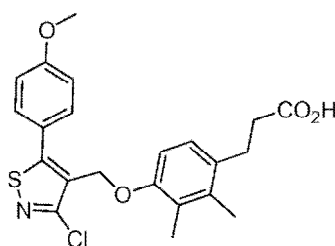
[0560]



[0561] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó [3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (223 mg, 0,87 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 mL), TEA (261 mg, 2,58 mmol, 2,96 equivalentes). Esto fue seguido de la adición de MsCl (200 mg) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 40 mL de DCM. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de agua. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 430 mg (crudo) de 3-cloro-4-(clorometilo)-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol como un aceite amarillo.

Paso 9: Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico

[0562]



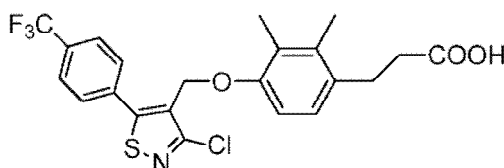
[0563] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 después del

Paso 6 y 7 mediante el acoplamiento de 3-cloro-4-(clorometilo)-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,502 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,00 (t, J = 6,0 Hz, 3H), 6,784 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,925 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₂ClNO₄S, 430,1 (M-H), encontrado 430,1.

Ejemplo 136

Ácido 3-[4-[[3-cloro-5-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo]propanoico, Cpd 112

[0564]

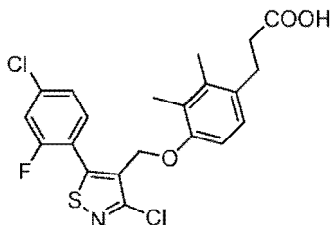


[0565] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 después del Paso 1-7 usando 4-trifluorometilbenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,86 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₉ClF₃NO₃S, 470,1 (M+H), encontrado 470,1.

Ejemplo 137

Ácido 3-(4-[[5-(4-cloro-2-fluorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 122

[0566]

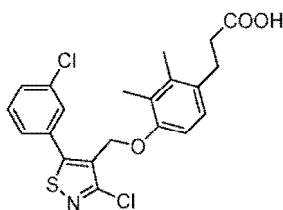


[0567] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiente al Paso 1-7 usando 2-fluoro-4-clorobenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanquecino. ¹H-RMN (300MHz, CD₃OD) δ 7,30-7,44 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,88 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,89 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₈Cl₂FNO₃S, 455,0 (M+H), encontrado 455,0.

Ejemplo 138

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(3-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 156

[0568]



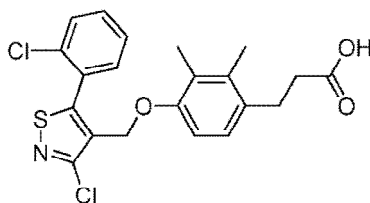
[0569] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 después del Paso 1-7 usando 3-clorobenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,44-7,55 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,91 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₉C₁₂NO₃S, 436,1 (M+H), encontrado 436,1.

Ejemplo 139

10 **Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 104**

[0570]

15



20

[0571] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiendo los Pasos 1-7 usando 2-clorobenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) 7,57-7,59 (m, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,87 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₉C₁₂NO₃S, 436,0 (M+H), encontrado 435,9.

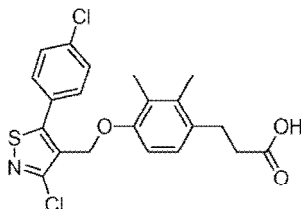
25

30 Ejemplo 140

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 88

[0572]

35



40

[0573] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 después del Paso 1-7 usando 4-clorobenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado es un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (s, 4H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,91 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₉Cl₂NO₃S, 436,1 (M+H), encontrado 436,1.

50

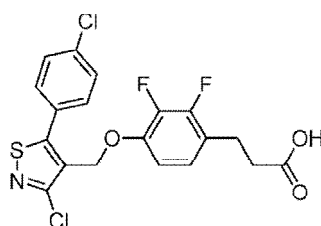
Ejemplo 141

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 72

55

[0574]

60



65

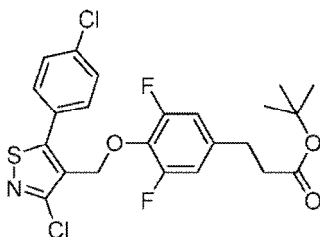
[0575] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiendo los Pasos 1-7 usando 2-fluor-4-clorobenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,56 (s, 4H), 6,98 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₂₁FO₅, 444,0 (M+H), encontrado 444,0.

Ejemplo 142

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 75

Paso 1: 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,6-difluorofenilo)propanoato de terc-butilo

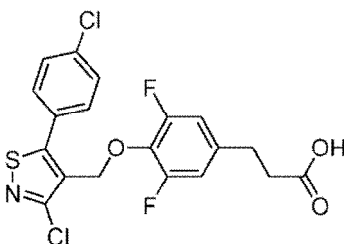
[0576]



[0577] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó [3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo metanosulfonato (50 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv, 90%), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de terc-butilo (46 mg, 0,18 mmol, 1,20 equiv), carbonato de potasio (61 mg, 0,44 mmol, 3,00 equiv), N,N-dimetilformamida (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x10 mL de salmuera. El residuo se aplicó sobre la TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 60 mg (81%) de 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,6-difluorofenilo)propanoato de terc-butilo como aceite incoloro.

Paso 2: Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico

[0578]

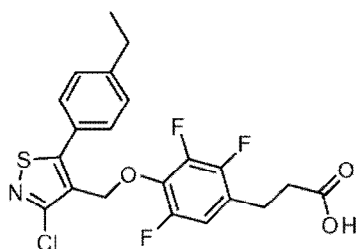


[0579] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de terc-butilo (50 mg, 0,09 mmol, 1,00 equiv, 90%), CF₃COOH (0,4 mL), diclorometano (2 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla resultante se lavó con 2x5 mL de metanol. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio como resultado 3,8 mg (9%) de ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,56 (s, 4H), 6,84 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₉H₁₃C₁₂F₂NO₃S, 444,0 (M+H), encontrado 444,0.

Ejemplo 143

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(4-etilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propanoico, Cpd 111

[0580]

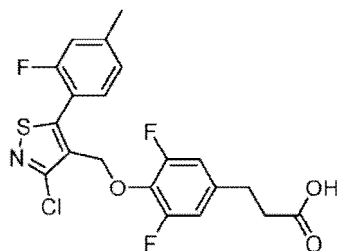


[0581] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiendo los Pasos 1-7 usando 4-etilbenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(2,3,5-trifluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo. para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,76 (m, J = 4,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,75 (m, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (m, J = 7,2 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 7,8 Hz, 3H). LCMS (ESI, M/Z) para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$: 455.1, 457,1.

Ejemplo 144

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 77

[0582]

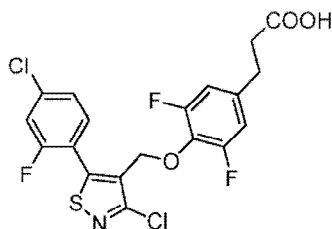


[0583] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiente al Paso 1-7 usando 2-fluoro-4-metilbenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,29 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,80 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$, 442.0 [M+H], encontrado 442,0.

Ejemplo 145

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(4-cloro-2-fluorofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 114

[0584]

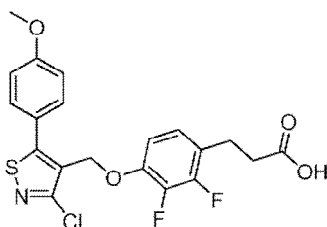


[0585] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 después del Paso 1-7 usando 2-fluoro-4-clorobenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,31-7,45 (m, 3H), 6,74 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, 462,0 [M+H], encontrado 462,0.

Ejemplo 146**Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 245**5 **[0586]**

10

15



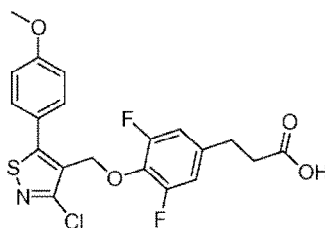
20

[0587] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiente al Paso 1-7 usando 4-metoxibenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,94 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para: C₂₀H₁₆ClF₂NO₄S: 440,0 (M+H), encontrado 440,0.

25 Ejemplo 147**Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 97**30 **[0588]**

35

40



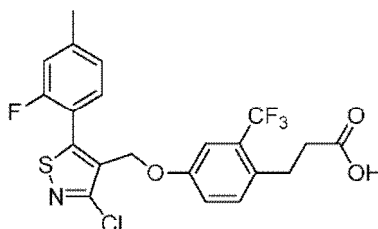
45

[0589] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiente al Paso 1-7 usando 4-metoxibenzaldehído como material de partida y acoplado con 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para: C₂₀H₁₆ClF₂NO₄S: 440,0 (M+H), encontrado 440,0.

50 Ejemplo 148**Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 175**55 **[0590]**

60

65



[0591] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 siguiendo el

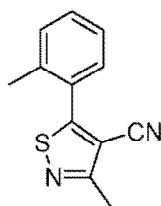
Paso 1-7 mediante el uso de 2-fluoro-4-metilbenzaldehído como material de partida y acoplado con acetato de 3-(n-2-trifluorometilo-4-hidroxifenilo)propanoato seguido de hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,03 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_4\text{NO}_3\text{S}$, 472,1 (M-H), encontrado 472,1.

Ejemplo 149

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 193

Paso 1: 3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

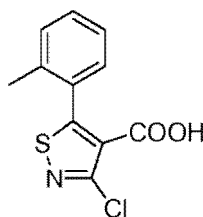
[0592]



[0593] En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se colocó 2-[(2-metilfenilo)metilideno]propanodinitrilo (9,8 g, 58,27 mmol, 1,00 equiv), S_2Cl_2 (39 g), piridina (458 mg, 5,79 mmol), 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 140°C en un baño de aceite. La reacción se detuvo luego mediante la adición de agua. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (6/94). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 2 g (12%) de 3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un aceite amarillo.

Paso 2: Ácido 3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico

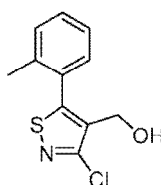
[0594]



[0595] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (6 g, 25,56 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de ácido sulfúrico (8 mL). La mezcla se agitó a 120°C durante 1 h. A esto se añadió una solución de NaNO_2 (3,54 g, 51,30 mmol, 2,01 equiv) en agua (5 mL) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 1 hora a 50°C en un baño de aceite. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 20 mL de 2N HCl, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 5 g (crudo) de ácido 3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico como un aceite amarillo.

Paso 3: [3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

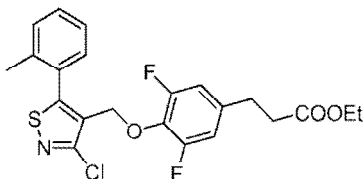
[0596]



[0597] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó ácido 3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico (3 g, 11,82 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (30 mL). Esto fue seguido de la adición de BH_3 (1M) (30 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 30 mL de metanol. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (26/84). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 260 mg (9%) de [3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un aceite amarillo.

Paso 4: 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo

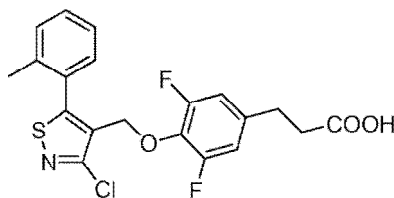
[0598]



[0599] En un vial de 40-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (90 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (130 mg, 0,56 mmol, 1,50 equiv), ADDP (197 mg, 0,79 mmol, 2,10 equiv), $n-Bu_3P$ (190 mg), tolueno (5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. El residuo se aplicó sobre TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). Esto dio como resultado 100 mg (53%) de 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo como aceite incoloro.

Paso 5: Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico

[0600]

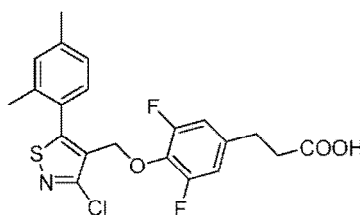


[0601] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 después del Paso 7 por hidrólisis de etilo 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,32-7,42 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,74-6,82 (m, 2 H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{20}H_{16}ClF_2NO_3S$, 424,1 (M+H), encontrado 424,0

Ejemplo 150

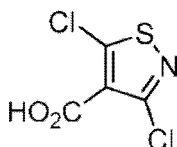
Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2,4-dimetilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 236

[0602]

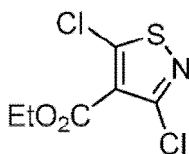


[0603] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 149 siguiendo los Pasos 4 y 5 con hidrólisis de 3-(4-((3-cloro-5-(2,4-dimetil fenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74-6,86 (m, 3H), 2,86 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{21}H_{18}ClF_2NO_3S$, 438,1 (M+H), encontrado 438,1.

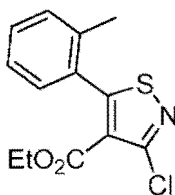
Ejemplo 151

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-etilfenilo)propanoico, Cpd 227**5 Paso 1: Ácido dicloro-1,2-tiazol-4-carboxílico****[0604]**

15
20
25
[0605] En un matraz de fondo redondo de 500-mL, se colocó dicloro-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (36 g, 201,09 mmol, 1,00 equiv), Conc. ácido sulfúrico (100 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 100°C en un baño de aceite. Esto fue seguido de la adición de una solución de NaNO₂ (15 g, 217,39 mmol, 1,08 equiv) en agua (100 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante la noche mientras que la temperatura se mantenía a 50°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 500 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 5x500 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x500 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 30 g (75%) de ácido dicloro-1,2-tiazol-4-carboxílico como un aceite rojo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₄HCl₂NO₂S, 197,1 (M+H), encontrado 197,1.

Paso 2: 3,5-dicloro-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo**[0606]**

30
35
40
45
[0607] En un matraz de fondo redondo de 500-mL, se colocó ácido dicloro-1,2-tiazol-4-carboxílico (10 g, 50,50 mmol, 1,00 equiv), acetona (100 mL). Esto fue seguido por la adición de EtOSO₃Et (19,54 g) gota a gota con agitación a 0°C en 3 min. A esto se añadió carbonato de potasio (28,02 g, 202,73 mmol, 4,01 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 58°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 100 ml de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (12:88). Esto dio como resultado 1,335 g (12%) de 3,5-dicloro-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

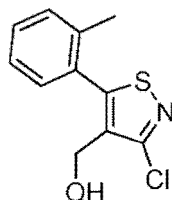
Paso 3: 3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo**[0608]**

55
60
65
[0609] En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3,5-dicloro-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 4,42 mmol, 1,00 equiv), ácido (2-metilfenilo)borónico (665 mg, 4,89 mmol, 1,11 equiv), Pd(OAc)₂ (49,7 mg, 0,22 mmol, 0,05 equiv), KF (773 mg), 18-Corona-6 (117 mg, 0,44 mmol, 0,10 equiv), Tol (40 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 50 mL de EA. La mezcla resultante se lavó con 5x30 mL de cloruro de sodio (aq). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice

con acetato de etilo/éter de petróleo (0:100). Esto dio como resultado 730 mg (59%) de 3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

Paso 4: [3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

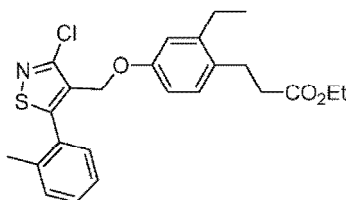
[0610]



[0611] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (730 mg, 2,59 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (10 mg, 0,14 mmol, 0,05 equiv). Esto fue seguido por la adición de LiAlH_4 (296 mg, 7,80 mmol, 3,01 equiv), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 30°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 1,5 g de hielo/sal. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25:75). Esto dio como resultado 260 mg (42%) de [3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClNOS}$, 240,0 (M+H), encontrado 240,0.

Paso 5: 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-etilfenilo)propanoato de etilo

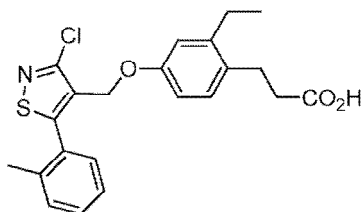
[0612]



[0613] En un vial de 8-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (80 mg), 0,33 mmol, 1,00 equiv), 3-(2-etilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (89,17 mg, 0,40 mmol, 1,20 equiv), ADDP (210,87 mg, 0,84 mmol, 2,52 equiv), $n\text{-Bu}_3\text{P}$ (101,42 mg), Tol (1,5 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado 123 mg (83%) de 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-etilfenilo)propanoato de etilo como incoloro petróleo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FO}_5$, 444,1 (M+H), encontrado 444,1.

Paso 6: Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-etilfenilo)propanoico

[0614]



[0615] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127 después del Paso 7 por hidrólisis de 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-etilfenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,20-7,42 (m, 4H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,54-6,60 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,33 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,48-2,63 (m, 2H), 2,20

(s, 3H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₂ClNO₃S, 414,1 (M-H), encontrado 414,2.

Ejemplo 152

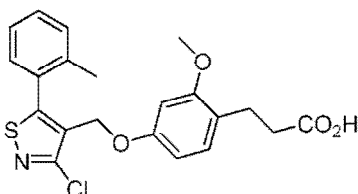
5

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-metoxifenilo)propanoico, Cpd 222

[0616]

10

15



20

[0617] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 151 después de los pasos 5 y 6 y por hidrólisis de 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-metoxi-fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300MHz, CD₃OD) δ 7,20-7,43 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,28-6,38 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,73(s), 3H), 2,80 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₂₀ClNO₄S, 416,1 (M-H), encontrado 416,2.

25

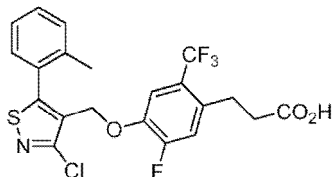
Ejemplo 153

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-fluoro-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 246

[0618]

30

35



40

[0619] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 151 después del Paso 5 y 6 y mediante hidrólisis de 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo))metoxi)-5-fluoro-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,33-7,45 (m, 3H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,04-7,20 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₆ClF₄NO₃S, 472,1 (M-H), encontrado 472,2.

45

Ejemplo 154

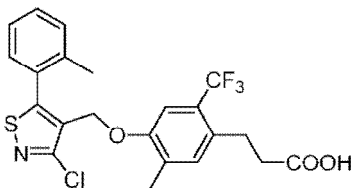
Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cdp 210

50

[0620]

55

60



65

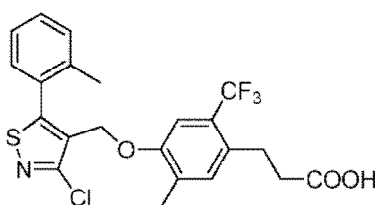
[0621] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 151 después del Paso 5 y 6 por hidrólisis de 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-metilo-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,38-7,42 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,97 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,8Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calc. Para C₂₂H₁₉ClF₃NO₃S, 468,1 (M-H), encontrado

468,1.

Ejemplo 1555 **Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-etilo-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 215****[0622]**

10

15



20

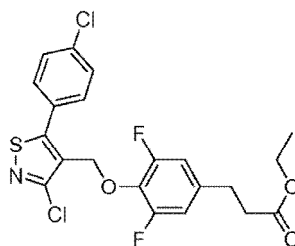
25

[0623] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 150 después del Paso 5 y 6 por hidrólisis de 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-5-etilo-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39-7,43 (m, 2H), 7,27-7,36 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,93 (s, 2 H), 3,00 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,48 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,09 (t, J) = 7,6 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. Para C₂₃H₂₁ClF₃NO₃S, 482,1 (M-H), encontrado 482,2.

Ejemplo 15630 **3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 75**35 **Paso 1: 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo****[0624]**

40

45



50

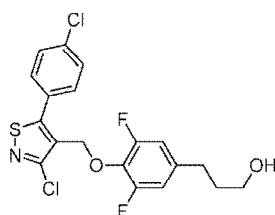
55

[0625] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó [3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo metanosulfonato (320 mg, 0,95 mmol, 1,00 equiv), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (230 mg, 1,00 mmol, 1,06 equiv), carbonato de potasio (420 mg, 3,04 mmol, 3,21 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL) La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C. La solución resultante se diluyó con H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (17/83). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 340 mg (68%) de 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo como aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₇C₁₂F₂NO₃S, 472,0 (M+H), encontrado 472,0.

60 **Paso 2: 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol****[0626]**

65

70

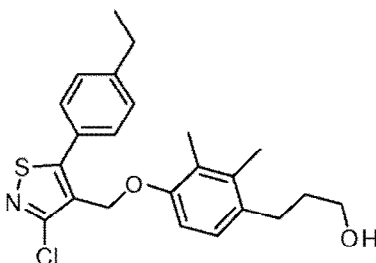


[0627] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50-mL y purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo (250 mg, 0,53 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (10 mL). Esto fue seguido por la adición de una solución de LAH (60 mg, 1,58 mmol, 2,99 equiv) en tetrahidrofurano (2 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 20 minutos a 25°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de sulfato de sodio.H₂O. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (30/70). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 103 mg (45%) de 3-(4-[[3-cloro-5-(4-clorofenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,71-6,91 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61-2,69 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₉H₁₅C₁₂F₂NO₂S, 430,0 (M+H), encontrado 430,0.

Ejemplo 157

3-(4-((3-cloro-5-(4-etilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propano-1-ol, Cpd 209

[0628]

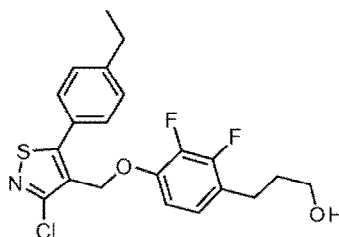


[0629] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156 siguiendo el Paso 2 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-cloro-5-(4-etilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H). LCMS (ESI, M/Z) para C₂₃H₂₆ClNO₂S: 415,1, 417,1.

Ejemplo 158

3-(4-((3-cloro-5-(4-etilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 83

[0630]



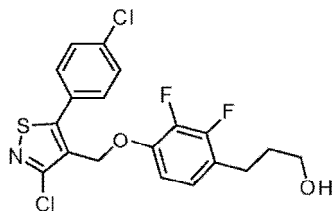
[0631] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156 siguiente al Paso 2 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-cloro-5-(4-etilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 6,77 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,69 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,75 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (br, s, 1H), 1,26 (t, J = 9,0 Hz, 3H).

Ejemplo 159

3-(4-((3-cloro-5-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 102

[0632]

5



10

[0633] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156 siguiente al Paso 2 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-cloro-5-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 8,5, 4,2$ Hz, 4H), 6,88 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,71 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,75 (br, s, 1H).

15

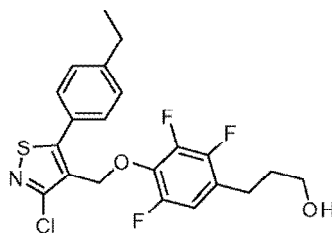
Ejemplo 160

3-(4-((3-cloro-5-(4-etilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 140

20

[0634]

25



30

[0635] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156 después del Paso 2 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-cloro-5-(4-etilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,74 (m, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,72 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,78 (m, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,55 (br, s, 2H), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H). LCMS (ESI, M/Z) para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{NO}_2\text{S}$: 441,1, 443,1.

35

40

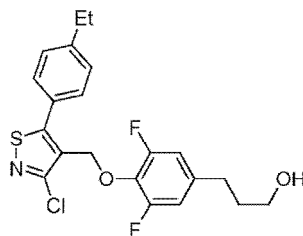
Ejemplo 161

3-(4-[[3-cloro-5-(4-etilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 183

45

[0636]

50



55

[0637] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156 siguiente al Paso 2 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-cloro-5-(4-etilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,63 - 2,75 (m, 4H), 1,80 - 1,84 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$, 424,1 (M+H), encontrado 424,1.

60

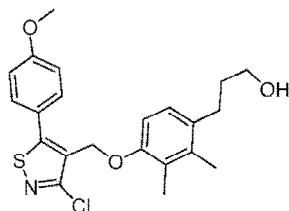
Ejemplo 162

65

3-(4-[[3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propano-1-ol, Cpd 247**[0638]**

5

10



15

20

[0639] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156 siguiente al Paso 2 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-cloro-5-(4-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (m, 3H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,86(s, 3H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,81-1,88 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₄ClNO₃S, 418,1 [M+H], encontrado 418,1.

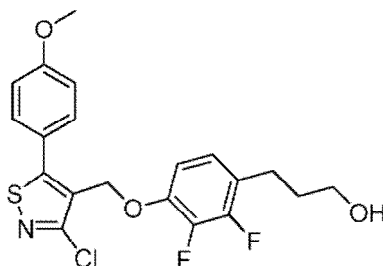
Ejemplo 163

25

3-(4-[[3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 168**[0640]**

30

35



40

45

[0641] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156 siguiente al Paso 2 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-cloro-5-(4-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,87-7,00 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,60 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₈ClF₂NO₃S, 426,1 (M+H), encontrado 426,1.

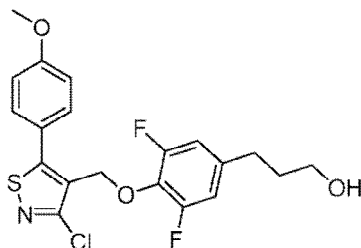
Ejemplo 164

50

3-(4-[[3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 248**[0642]**

55

60



65

[0643] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 156 siguiente al Paso 2 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-cloro-5-(4-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-

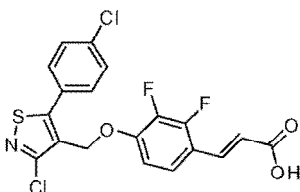
difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calc. para: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$: 426,1 (M+H), encontrado 426,1.

5

Ejemplo 165

Ácido (E)-3-(4-((3-cloro-5-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo) acrílico, Cpd 185

10 [0644]



15

20

[0645] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 135 después del Paso 8 y 9 por acoplamiento de (3-cloro-5-(4-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metanol y (E)-etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)acrilato luego hidrólisis para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,81 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 6,52 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H).

25

Ejemplo 166

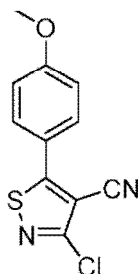
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 182

30

Paso 1: 3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

[0646]

35



40

45

[0647] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 2-[[4-metoxifenilo]metilideno]propandinitrilo (5,1 g, 27,69 mmol, 1,00 equiv), S_2Cl_2 (18 g), piridina (200 mg, 2,53 mmol, 0,09 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 140°C en un baño de aceite. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 30 mL de agua. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 3,4 g (bruto) de 3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{OS}$, 251,1 (M+H), encontrado 251,1.

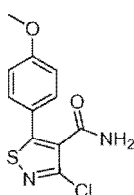
50

Paso 2: 3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carboxamida

55

[0648]

60

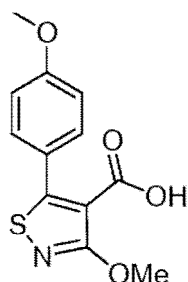


65

[0649] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó una solución de 3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (3,4 g, 13,56 mmol, 1,00 equiv) en etanol/H₂O (20/10 mL), hidróxido de sodio (1 g, 25,00 mmol, 1,84 equiv), H₂O₂ (10 g). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x80 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 680 mg (bruto) de 3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carboxamida como un sólido amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₁H₉ClN₂O₂S, 269,0 (M+H), encontrado 269,0.

Paso 3: Ácido 3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico

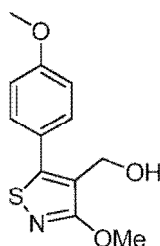
[0650]



[0651] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 3-cloro-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carboxamida (120 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv), hidróxido de sodio 10N (3,0 mL), metanol (3,0 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 70°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 5,0 h adicionales mientras la temperatura se mantenía a 100°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C con un baño de agua/hielo. El valor de pH de la solución se ajustó a 3 con cloruro de hidrógeno (6N). El sólido se filtró y se secó en un matraz a presión reducida. Esto dio como resultado 0,16 g (bruto) de ácido 3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico como un sólido marrón claro. El crudo podría usarse para el siguiente paso directamente.

Paso 4: [3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

[0652]



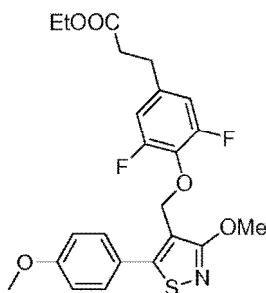
[0653] En un matraz de fondo redondo de 25-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico (160 mg, 0,60 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (4,0 mL). Esto fue seguido de la adición de BH₃.THF (1M) (1,83 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 45°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5,0 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10,0 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una placa de TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 63 mg (42%) de [3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₂H₁₃NO₃S, 252,1 (M+H), encontrado 252,1.

Paso 5: 3-(3,5-difluoro-4-[[3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato

[0654]

5

10



15

20

[0655] En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (38,5 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (53 mg, 0,23 mmol, 1,50 equiv), en porciones. A esto se añadió ADDP (80,9 mg, 0,32 mmol, 2,10 equiv), en porciones. A la mezcla se añadió n-Bu₃P (46,5 mg, 1,50 equiv), en porciones. A la mezcla se añadió tolueno (5 mL), en porciones. La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. Los sólidos se filtraron. El residuo se aplicó sobre TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado 35 mg (49%) de 3-(3,5-difluoro-4-[[3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato de etilo como aceite amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₂₃F₂NO₅S, 464,1 (M+H), encontrado 464,1.

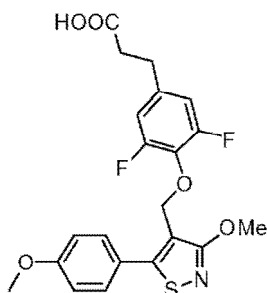
25

Paso 6: Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico

[0656]

30

35



40

45

50

[0657] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 3-(3,5-difluoro-4-[[3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato (50 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (3 mL), agua (1 mL), LiOH (50 mg, 2,09 mmol, 19,30 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con n-hexano y se secaron. Esto dio como resultado 8,2 mg (17%) de 3-(3,5-difluoro-4-[[3-metoxi-5-(4-metoxifenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metóxido]fenilo) ácido propanoico como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₉F₂NO₅S, 436,1 (M+H), encontrado 436,0.

Ejemplo 167

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 84

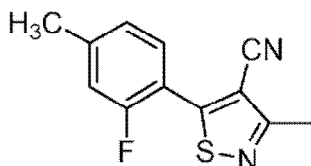
55

Paso 1: 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

[0658]

60

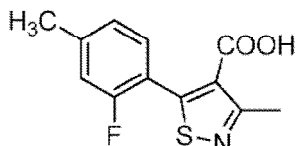
65



[0659] En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (500 mg, 1,98 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (20 mL), $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (6 mL), $\text{Pd}(\text{PPH}_3)_4$ (343 mg, 0,30 mmol, 0,15 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 110°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 2 mL de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 200 mg (44%) de 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un sólido amarillo.

Paso 2: Ácido 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-carboxílico

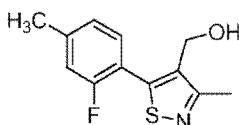
[0660]



[0661] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (200 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de ácido sulfúrico (conc.) (10 mL). La mezcla se agitó durante 1 hora a 120°C. A esto se añadió NaNO_2 (aq) (201 mg) a 0-5°C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 50°C. La solución resultante se diluyó con 50 mL de EA. La fase orgánica se lavó con 1x20 mL de 2N HCl y 1x20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Esto dio como resultado 180 mg (bruto) de ácido 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-carboxílico como un aceite amarillo.

Paso 3: [5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

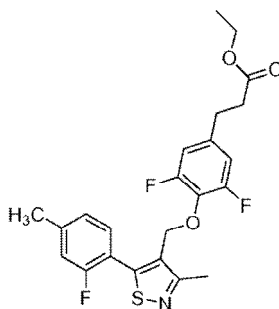
[0662]



[0663] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó ácido 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-carboxílico (180 mg, 0,72 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (10 mL). Esto fue seguido por la adición de BH_3 (2,1 mL) a 0-5°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado 100 mg (59%) de [5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un sólido blanco.

Paso 4: 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato de etilo

[0664]



[0665] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (100 mg, 0,42 mmol, 1,00 equiv), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (146 mg, 0,63 mmol, 1,50 equiv), ADDP (221,6 mg, 0,89 mmol, 2,10 equiv), Bu_3P (128 mg, 0,63 mmol, 1,5 equiv), tolueno (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 150 mg (79%) de 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-

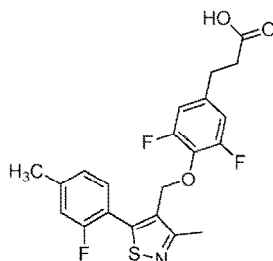
tiazol-4-ilo]etilo]metoxi]fenilo)propanoato como un aceite incoloro.

Paso 5: Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico

5 [0666]

10

15



20 [0667] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 165 después del Paso 6 por hidrólisis de 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-etilo]metilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,06 - 7,17 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,50 - 2,67 (m, 5H), 2,42 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₈F₃NO₃S, 420,1 (M-H), encontrado 420,1.

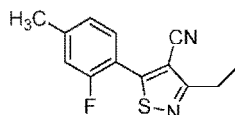
25 Ejemplo 168

Ácido 3-(4-[[3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 150

30 **Paso 1: 3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo**

[0668]

35



40 [0669] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (500 mg, 1,98 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (20 mL), Pd(PPh₃)₄ (343 mg, 0,30 mmol, 0,15 equiv), Al(Et)₃ (6,0 mL). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 110°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 3 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado 150 mg (31%) de 3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un sólido amarillo.

45 **Paso 2: Ácido 3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico**

50 [0670]

55



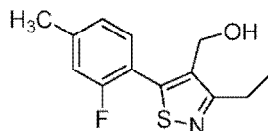
60 [0671] En un matraz de fondo redondo de 25-mL, se colocó 3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (200 mg, 0,81 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de ácido sulfúrico (conc.) (10 mL). Las mezclas se agitaron durante 1 hora a 120°C. A esto se añadió una solución de NaNO₂ (aq) (168 mg, 2,43 mmol, 3 equiv) en agua (0,5 mL) a 0 - 5°C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 50°C. La solución resultante se diluyó con 50 mL de EA. La fase orgánica se lavó con 1x20 mL de 2N HCl y 1x20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 150 mg (en bruto) de ácido 3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico como un sólido amarillo.

65

Paso 3: [3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol**[0672]**

5

10

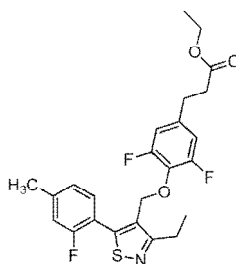


[0673] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico (150 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (10 mL). Esto fue seguido por la adición de BH_3 (1,7 mL) a 0-5°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 50 mg (35%) de [3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un aceite incoloro.

Paso 4: 3-(4-[[3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo**[0674]**

25

30



35

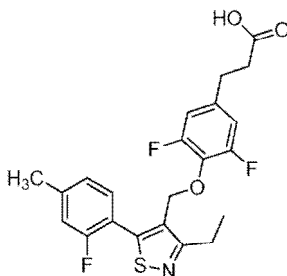
[0675] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (50 mg, 0,20 mmol, 1,00 equiv), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (69 mg, 0,30 mmol, 1,51 equiv), ADDP (104 mg, 0,42 mmol, 2,09 equiv), Bu_3P (60 mg), tolueno (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 40 mg (43%) de 3-(4-[[3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo como un aceite incoloro.

40

Paso 5: Ácido 3-(4-[[3-etilo-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico**[0676]**

50

55



60

[0677] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 65 después del Paso 6 por hidrólisis de 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-etilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,04 (q, J₁ = 7,5 Hz, J₂ = 4,5 Hz, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,41 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, 434,1 (M-H), encontrado 434,1.

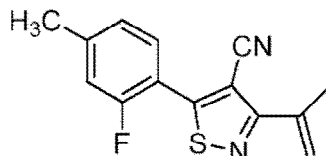
65

Ejemplo 169

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 191

Paso 1: 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

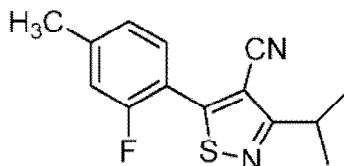
[0678]



[0679] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-ciano-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-3-ilo trifluoro metanosulfonato (500 mg, 1,36 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), CuI (26 mg, 0,14 mmol, 0,10 equiv), CsF (415 mg), Pd(PPh₃)₄ (79 mg, 0,07 mmol, 0,5 equiv), tributilo (prop-1-en-2-ilo) estannano (678 mg, 2,05 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 45°C. La solución resultante se diluyó con 40 mL de EA. La fase orgánica se lavó con 3x10 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 200 mg (bruto) de 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un sólido blanco.

Paso 2: 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

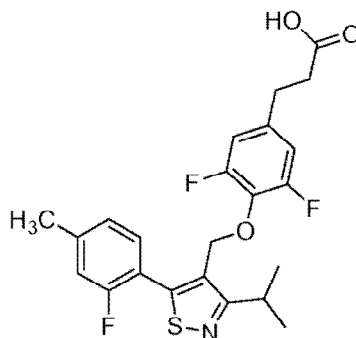
[0680]



[0681] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 25-mL, se colocó 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(prop-1-en-2-ilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (140 mg, 0,54 mmol, 1,00 equiv), acetato de etilo (10 mL), Pd(sin agua)/C (140 mg). A lo anterior se introdujo gas de hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 h a 20°C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 130 mg (crudo) de 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un sólido.

Paso 3: Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(2-fluoro-4-metilfenilo)-5-(propano-2-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico

[0682]



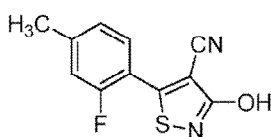
[0683] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 166 después de los pasos 1-6 y luego la hidrólisis de 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-iso-propilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco opaco. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,48-3,55 (m, 1H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,9 Hz, 6H). Especie de masa (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₂₂F₃NO₃S, 448,1 (M-H), encontrado 448,1.

Ejemplo 170

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 211

Paso 1: 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-hidroxi-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

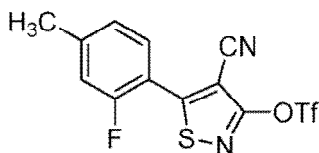
[0684]



[0685] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metoxi-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (800 mg, 3,22 mmol, 1,00 equiv), HBr (CH₃COOH) (20 mL). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 700 mg (93%) de 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-hidroxi-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un sólido amarillo.

Paso 2: Trifluorometanosulfonato de 4-ciano-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-3-ilo

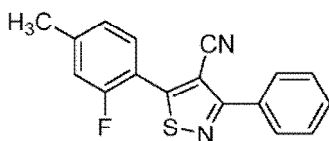
[0686]



[0687] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-hidroxi-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (700 mg, 2,99 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 mL), trietilamina (302 mg, 2,98 mmol, 1,00 equiv). Esto fue seguido por la adición de TF₂O (1,69 g, 5,99 mmol, 2,00 equiv) a 0-5°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 20°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 800 mg (73%) de 4-ciano-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-3-il trifluorometanosulfonato como un aceite incoloro.

Paso 3: 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-fenilo-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

[0688]



[0689] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-ciano-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-3-il trifluoro metanosulfonato (200 mg, 0,55 mmol, 1,00 equiv), ácido fenilborónico (132 mg, 1,08 mmol, 1,98 equiv), carbonato de sodio (116 mg, 1,09 mmol, 2,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (96 mg, 0,08 mmol, 0,15 equiv), N,N-dimetilformamida (1 mL), tolueno (10 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. La solución resultante se diluyó con 30 mL de EA. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla

resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 150 mg (93%) de 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-fenilo-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un sólido blanco.

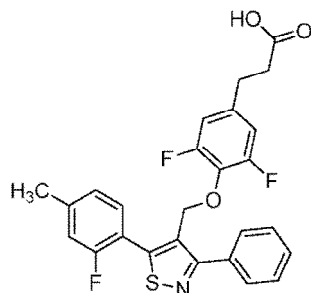
5 **Paso 4: Ácido 3-(3, 5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico**

[0690]

10

15

20



25

[0691] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 166 después del Paso 1-6 y luego la hidrólisis del 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-fenilo-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ: 7,82-7,84 (m, 2H), 7,51-7,53 (m, 3H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₆H₂₀F₃NO₃S, 482,1 (M-H), encontrado 482,1.

Ejemplo 171

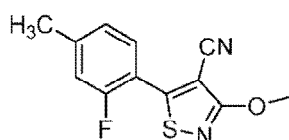
30

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metoxi-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 123

Paso 1: 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metoxi-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

35 [0692]

40



45

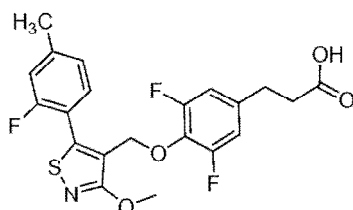
[0693] En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se colocó 3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (2,0 g, 7,91 mmol, 1,00 equiv), metanol (100 mL), NaOCH₃ (2,1 g, 38,87 mmol, 4,91 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 3 h a 75°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 1,5 g (76%) de 5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metoxi-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como un sólido blanco.

50 **Paso 2: Ácido 3-(3, 5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metoxi-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico**

[0694]

55

60



65

[0695] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 166 después del Paso 1-6, luego hidrólisis de 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-metoxi-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 2H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,98 (s, 3H),

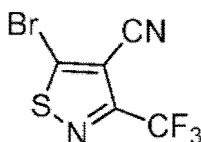
2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{21}H_{18}F_3NO_4S$, 436,1 (M-H), encontrado 436,1.

Ejemplo 172

Ácido 3-(4-[[5-(2,4-dimetilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 184

Paso 1: 5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo

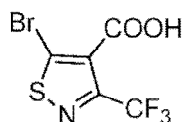
[0696]



[0697] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 3-metilo-1-nitrobutano (14,4 g, 122,92 mmol, 6,00 equiv), nitrito de isopentilo (30 mL), Br_2 (32,4 g, 202,74 mmol, 10,00 equiv). Esto fue seguido de la adición de 5-amino-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (4,0 g, 20,71 mmol, 1,00 equiv), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C en un baño de agua/hielo. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:4). La solución resultante se diluyó con 30 mL de DCM. La mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de Na_2SO_3/H_2O . La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 4,5 g (85%) de 5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo como aceite crudo amarillo.

Paso 2: Ácido 5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico

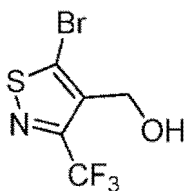
[0698]



[0699] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carbonitrilo (4,2 g, 16,34 mmol, 1,00 equiv), con H_2SO_4 (10 mL). Esto fue seguido de la adición de una solución de $NaNO_2$ (1,69 g, 24,49 mmol, 1,50 equiv) en agua (5 mL) gota a gota con agitación a 0°C. A esto se añadió agua (25 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 días a 20°C. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante 5 h adicionales mientras que se mantenía la temperatura a 50°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 4,5 g de ácido 5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico en forma de un aceite crudo amarillo. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_5HBrF_3NO_2S$, 273,9 (M-H), encontrado 273,9.

Paso 3: [5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

[0700]

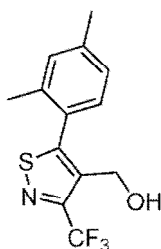


[0701] En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-carboxílico (800 mg, 2,90 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (3 mL). Esto fue seguido por la adición de BH_3 (14.5 mL, 5,00 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución

resultante se agitó durante la noche a 25°C. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5). La reacción se detuvo luego mediante la adición de 20 mL de metanol. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 200 mg (25%) de [5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un aceite amarillo.

Paso 4: [5-(2,4-dimetilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol

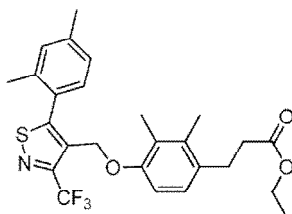
[0702]



[0703] En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (100 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), dioxano (3 mL), ácido (2,4-dimetilfenilo)borónico (113 mg, 0,75 mmol, 1,97 equiv), Pd(PPh₃)₄ (44 mg, 0,04 mmol, 0,10 equiv), K₃PO₄ (402 mg, 1,89 mmol, 4,96 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 90°C en un baño de aceite. El disolvente se eliminó y el residuo se aplicó en una placa de TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado 100 mg (bruto) de [5-(2,4-dimetilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un aceite amarillo.

Paso 5: 3-(4-[[5-(2,4-dimetilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo

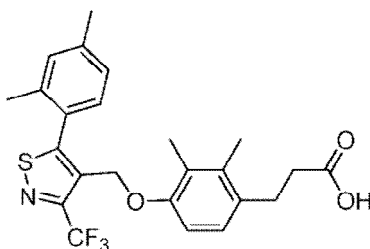
[0704]



[0705] En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [5-(2,4-dimetilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (100 mg, 0,35 mmol, 1,00 equiv), tol (3 mL), 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo (154 mg, 0,69 mmol, 1,99 equiv), ADDP (174 mg, 0,70 mmol, 2,00 equiv), n-Bu₃P (140 mg, 0,69 mmol, 1,99 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una placa de TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado 90 mg (crudo) de 3-(4-[[5-(2,4-dimetilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-de etilo. dimetilfenilo)propanoato como un aceite incoloro.

Paso 6: Ácido 3-(4-[[5-(2,4-dimetilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico

[0706]

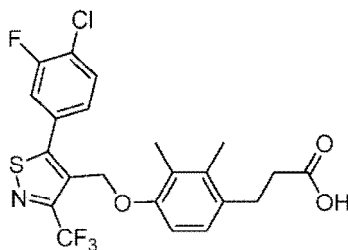


[0707] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiente al Paso 6 por hidrólisis de 3-(4-[[5-(2,4-dimetilfenilo)-3-trifluorometilo]-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,19 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,47 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₄H₂₄F₃NO₃S, 462,1 (M-H), encontrado 462,1.

Ejemplo 173

Ácido 3-(4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 136

[0708]



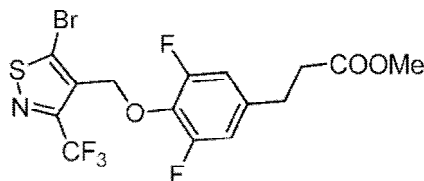
[0709] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 después del Paso 1-6 usando ácido (4-cloro-3-fluorofenilo)borónico para el acoplamiento y luego hidrólisis de 3-(4-((5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₈ClF₄NO₃S, 486,1 (M-H), encontrado 486,1.

Ejemplo 174

Ácido 3-(4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 110

Paso 1: 3-(4-[[5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de metilo

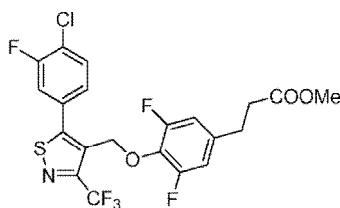
[0710]



[0711] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (200 mg, 0,76 mmol, 1,00 equiv), metilo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato (199 mg, 0,92 mmol, 1,20 equiv), PPH₃ (401 mg, 1,53 mmol, 2,00 equiv), tetrahidrofurano (3 mL), DIAD (3,9 mg, 0,02 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:4). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 190 mg (51%) de 3-(4-[[5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de metilo como amarillo petróleo.

Paso 2: 3-(4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de metilo

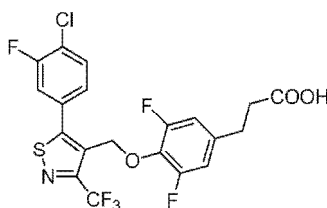
[0712]



[0713] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-[[5-bromo-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-]ilo]metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de metilo (70 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv), ácido (4-cloro-3-fluorofenilo)borónico (32 mg, 0,18 mmol, 1,20 equiv), K_3PO_4 (161 mg, 0,76 mmol, 5,00 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (17,3 mg, 0,01 mmol, 0,10 equiv), dioxano (1,5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a $90^\circ C$ en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5). El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). La mezcla resultante se lavó con 1x2 ml de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x2 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una placa de TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6). Esto dio como resultado 80 mg (98%) de metilo 3-(4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato como un aceite amarillo.

Paso 3: Ácido 3-(4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico

[0714]

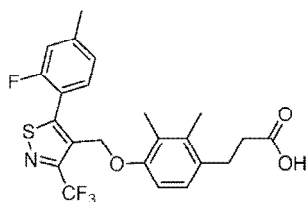


[0715] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 después del Paso 6 por hidrólisis de 3-(4-[[5-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-trifluorometilo]-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{20}H_{12}ClF_6NO_3S$, 494,0 (M-H), encontrado 494,0.

Ejemplo 175

Ácido 3-(4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 155

[0716]

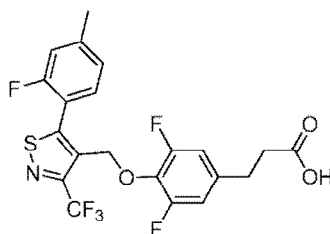


[0717] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 siguiente a los pasos 1-6 usando ácido (2-fluoro-4-metilfenilo)borónico para el acoplamiento y luego hidrólisis de 3-(4-((5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanquecino. 1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,35 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{23}H_{21}F_4NO_3S$, 466,1 (M-H), encontrado 466,1.

Ejemplo 176

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 95

[0718]



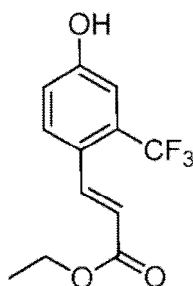
[0719] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 después de los pasos 1-6 usando ácido (2-fluoro-4-metilfenilo)borónico para el acoplamiento y luego hidrólisis de 3-(3,5-difluoro-4-((5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido n-blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,25 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₂₁FO₅, 474,1 (M-H), encontrado 474,1.

Ejemplo 177

Ácido 3-(4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 221

Paso 1: (2E)-3-[4-hidroxi-2-(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo

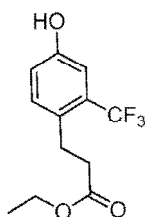
[0720]



[0721] En un matraz de fondo redondo de 500-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-bromo-3-(trifluorometilo)fenol (5 g, 20,75 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (60 mL), prop-2-enoato de etilo (10,5 g, 104,88 mmol, 5,06 equiv), PdCl₂ (370 mg, 2,09 mmol, 0,10 equiv), P(tolilo)₃ (1,28 g, 4,21 mmol, 0,20 equiv), DIEA (16,25 g). La solución resultante se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/8). Esto dio como resultado 2,6 g (42%) de (2E)-3-[4-hidroxi-2-(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo como un sólido amarillo claro.

Paso 2: 3-[4-hidroxi-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo

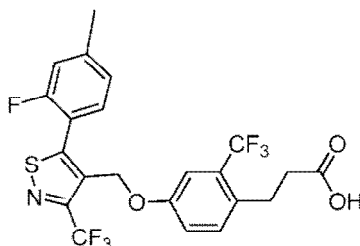
[0722]



[0723] En un matraz de fondo redondo de 500-mL, se colocó (2E)-3-[4-hidroxi-2-(trifluorometilo)fenilo]prop-2-enoato de etilo (2,6 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv), etanol (40 mL), carbono de paladio (5 g). A lo anterior, se introdujo hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado 1,4 g (bruto) de 3-[4-hidroxi-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoato de etilo como un aceite amarillo claro.

Paso 3: Ácido 3-(4-[[5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico

[0724]

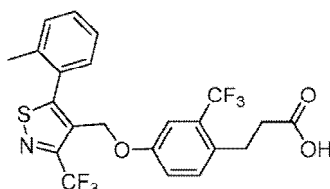


[0725] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 después del Paso 1-6 usando ácido (2-fluoro-4-metilfenilo)borónico para el acoplamiento y luego hidrólisis de 3-(4-((5-(2-fluoro-4-metilfenilo)-3-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,00 - 7,04 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,02 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,52 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₆F₇NO₃S, 506,1 (M-H), encontrado 506,1.

Ejemplo 178

Ácido 3-(4-[[5-(2-metilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 203

[0726]

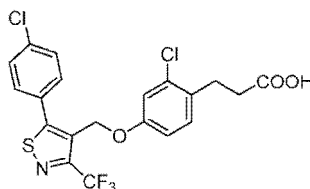


[0727] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 después de los pasos 1-6 usando ácido (2-metilfenilo)borónico para el acoplamiento y luego hidrólisis de 3-(4-((5-(o-tolilo)-3-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,24-7,46 (m, 5 H), 6,70-6,96 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,01 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₇F₆NO₃S, 490,1 (M+H), encontrado 490,2.

Ejemplo 179

Ácido 3-(2-cloro-4-[[5-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 208

[0728]



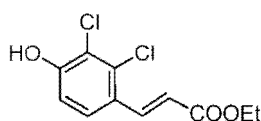
[0729] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 después de los pasos 1-6 usando ácido (4-cloro-fenilo)borónico para el acoplamiento y luego hidrólisis de 3-(4-((5-(o-tolilo)-3-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-cloro-fenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,53-7,59 (m, 4H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,99 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 8,1 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₄Cl₂F₃NO₃S, 474,0 (M-H), encontrado 474,0.

Ejemplo 180

Ácido 3-(2, 3-dicloro-4-[[5-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico, Cpd 55

Paso 1: (2Z)-3-(2, 3-dicloro-4-hidroxifenilo)prop-2-enoato de etilo

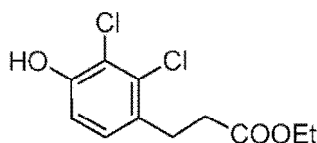
[0730]



[0731] En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2,3-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (500 mg, 2,62 mmol, 1,00 equiv), (2-etoxi-2-oxoetilideno)trifenilo-[4]-fosfonio (1,368 g, 3,93 mmol, 1,50 equiv), tolueno (20 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Esto dio como resultado 270 mg (38%) de (2Z)-3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenilo)prop-2-enoato de etilo como un aceite blanco.

Paso 2: 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo

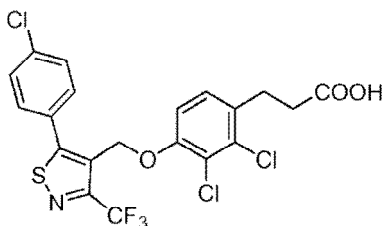
[0732]



[0733] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó (2Z)-3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenilo)prop-2-enoato de etilo (270 mg, 1,03 mmol, 1,00 equiv), TsNHNH₂ (193 mg, 1,04 mmol, 1,00 equiv), NaOAc (424 mg, 5,17 mmol, 5,00 equiv), éter de etilenglicoldimetilo (10 mL), agua (1 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado 150 mg (52%) de 3-(2,3-dicloro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como un sólido rojo.

Paso 3: Acido 3-(2, 3-dicloro-4-[[5-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico

[0734]



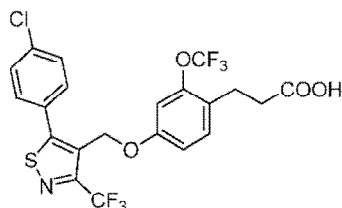
[0735] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 siguiendo los Pasos 1-7 usando ácido (4-cloro-fenilo)borónico para el acoplamiento y luego hidrólisis de 3-(2,3-dicloro-4-((5-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado

como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,46 (s, 4H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, 508,0 (M-H), encontrado 508,1.

5 Ejemplo 181

Ácido 3-(4-[[5-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometoxi)fenilo)propanoico, Cpd 159

10 **[0736]**

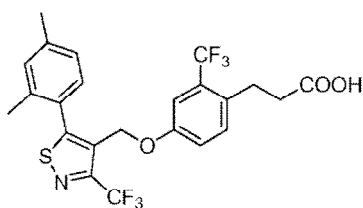


15
20
25 **[0737]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 siguiente al Paso 1-7 usando ácido (4-cloro-fenilo)borónico para el acoplamiento y luego hidrólisis de 3-(4-((5-(o-tolilo)-3-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-trifluorometoxi-fenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,52-7,59 (m, 4H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,93 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_6\text{NO}_4\text{S}$, 524,0 (M-H), encontrado 524,1.

30 Ejemplo 182

Ácido 3-(4-[[5-(2,4-dimetilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 232

35 **[0738]**



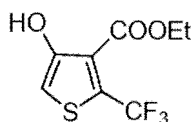
40
45
50 **[0739]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 172 después de los pasos 1-6 usando ácido (2,4-dimetilo-fenilo)borónico para el acoplamiento y luego la hidrólisis de 3-(4-((5-(o-tolilo)-3-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-trifluorometilo-fenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,98 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,01 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$, 502,1 (M-H), encontrado 502,2.

55 Ejemplo 183

Ácido 3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo) tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 35

Paso 1: 4-hidroxi-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo

60 **[0740]**

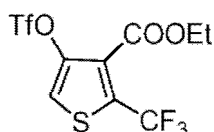


65

[0741] En un matraz de fondo redondo de 500-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4,4,4-trifluorobut-2-inoato de etilo (5,0 g, 30,10 mmol, 1,00 equiv), 2-sulfanilacetato de metilo (3,51 g, 33,07 mmol, 1,10 equiv), éter (250 mL). Esto fue seguido por la adición de Triton-B (40% en H₂O) (181 mg, 1,08 mmol, 0,04 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 5,0 h a 25°C. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 10 mL de cloruro de sodio. La solución resultante se extrajo con 15 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 1,07 g (15%) de 4-hidroxi-2-(trifluorometilo) tiofeno-3-carboxilato de etilo como un sólido blanco. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₈H₇F₃O₃S, 241,0 (M), encontrado 241,0.

Paso 2: 4-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo

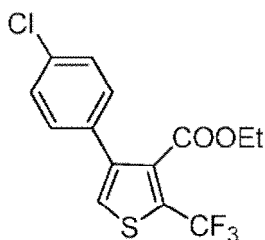
[0742]



[0743] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 4-hidroxi-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo (1,3 g, 5,41 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (15,0 mL), piridina (1,33 g, 16,81 mmol, 3,11 equiv). Esto fue seguido por la adición de TF₂O (2,29 g, 8,12 mmol, 1,50 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2,0 h a 0°C en un baño de agua/hielo. El progreso de la reacción fue monitoreado por GCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9). Esto dio como resultado 1,7 g (84%) de 4-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

Paso 3: 4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo

[0744]

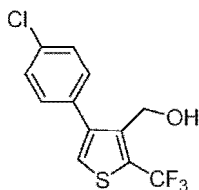


[0745] En un tubo sellado de 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-[(trifluorometano)sulfoniloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo (1,7 g, 4,57 mmol, 1,00 equiv), ácido (4-clorofenilo)borónico (858 mg, 5,49 mmol, 1,20 equiv), K₃PO₄ (3,10 g, 14,60 mmol, 3,20 equiv), Pd(PPh₃)₄ (129 mg, 0,11 mmol, 0,02 equiv), 1,4-dioxano (17,0 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante TLC/LCMS (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6). Los sólidos se filtraron y se lavaron con 20 mL de acetato de etilo. Se recogieron las fases orgánicas y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 1,22 g (80%) de 4-(4-clorofenilo)₂-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo claro.

Paso 4: [4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metanol

[0746]

5

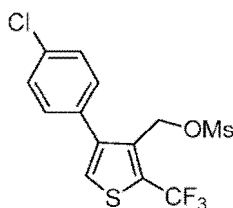


10 **[0747]** En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera
 15 inerte de nitrógeno, se colocó 4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo (1,222 g, 3,65 mmol,
 1,00 equiv), tetrahidrofurano (5,0 g, 69,34 mmol, 18,99 equiv). Esto fue seguido de la adición de una solución de
 LiAlH₄ (278 mg, 7,33 mmol, 2,01 equiv) en tetrahidrofurano (7,0 mL) gota a gota con agitación a 0°C. La solución
 20 resultante se agitó durante 2,0 h a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS/TLC (acetato de
 etilo/éter de petróleo = 1:6). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua y 5 mL de 2N HCl.
 La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron
 sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice
 con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 0,9 g (84%) de [4-(4-clorofenilo)-2-

Paso 5: metanosulfonato de [4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo

[0748]

25



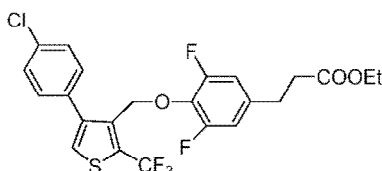
30

35 **[0749]** En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó [4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metanol
 (500 mg, 1,71 mmol, 1,00 equiv), trietilamina (521) mg, 5,15 mmol, 3,01 equiv), diclorometano (10,0 mL). Esto fue
 seguido por la adición de MsCl (390 mg, 3,42 mmol, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución
 40 resultante se agitó durante 0,5 h a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo/éter
 de petróleo = 1:6). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se
 extrajo con 3x15 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20
 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como
 resultado 675 mg de metanosulfonato de [4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo como un sólido
 45 amarillo claro. El crudo podría usarse para el siguiente paso directamente. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para
 C₁₃H₁₀C₁F₃O₃S₂, 371,0 (M+H), encontrado 371,0.

Paso 6: 3-(4-[4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo

[0750]

50



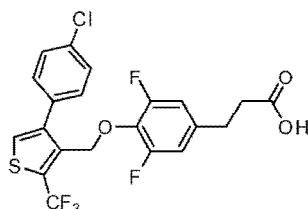
55

60 **[0751]** En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó metanosulfonato de [4-(4-clorofenilo)-2-
 (trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo (636 mg, 1,72 mmol, 1,00 equiv), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo
 (514 mg, 2,23 mmoles, 1,30 equiv), carbonato de potasio (712 mg, 5,15 mmoles, 3,00 equiv), N,N-dimetilformamida
 (10,0 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante
 TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6). La solución resultante se diluyó con 20 mL de H₂O. La solución
 65 resultante se extrajo con 4x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre
 sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con
 acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 0,865 g (100%) de 3-(4-[4-(4-clorofenilo)-2-

(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $C_{23}H_{18}ClF_5O_3S$, 505,1 (M+H), encontrado 505,1.

Paso 7: Ácido 3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico

[0752]

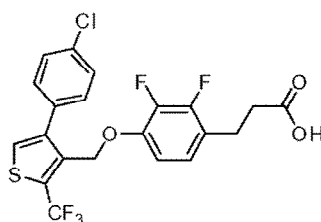


[0753] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 mediante hidrólisis de 3-(4-[[4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,45 (m, 3H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 2,95 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 8,1 Hz, 2H). LCMS (ESI, M/Z) para $C_{21}H_{14}ClF_5O_3S$: 476, 478.

Ejemplo 184

Ácido 3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 47

[0754]

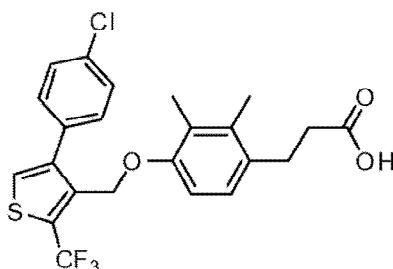


[0755] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo y 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (s, 1H), 7,45 (m, 4H), 6,85 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,96 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 8,0 Hz, 2H). LCMS (ESI, M/Z) para $C_{21}H_{14}ClF_5O_3S$: 476, 478.

Ejemplo 185

Ácido 3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 57

[0756]

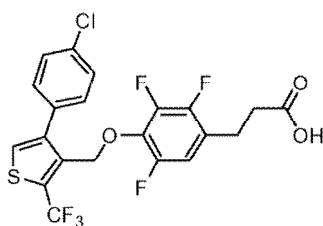


[0757] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo y 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,38 (m, 4H), 6,97 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 186

Ácido 3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propanoico, Cpd 50

[0758]



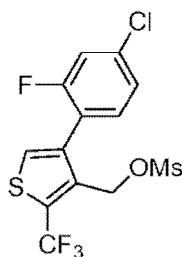
[0759] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo y 3-(2,3,5-trifluoro-4-hidroxifenil)propanoato seguido de hidrólisis de 3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,75 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,95 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 8,0 Hz, 2H).

Ejemplo 187

Ácido 3-(4-((4-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 59

Paso 1: metanosulfonato de [4-(2-fluoro-4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo

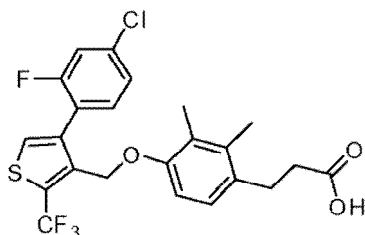
[0760]



[0761] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 182 mediante el acoplamiento de Suzuki de 4-[(trifluorometano)sulfinilo]x-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y ácido 2-fluoro-4-cloroborónico seguido por pasos sintéticos para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

Paso 2: Ácido 3-(4-((4-(4-cloro-2-fluorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico

[0762]



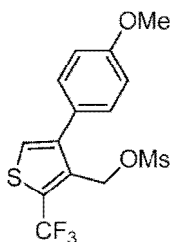
[0763] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [4-(2-fluoro-4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo y etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato seguido de la hidrólisis de 3-(4-((4-(2-fluoro-4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 11,5, 5,5$ Hz, 2H), 7,14 (dd, $J = 10,7, 4,5$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).

Ejemplo 188

Ácido 3-(4-((4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 60

Paso 1: Metanosulfonato de [4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo

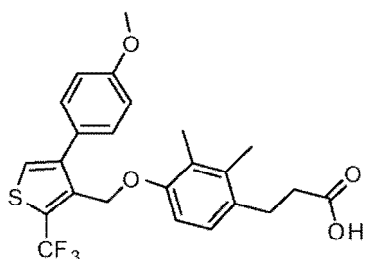
[0764]



[0765] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de Suzuki de 4-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y ácido 4-metoxiborónico seguido de etapas sintéticas para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

Paso 2: Acido 3-(4-((4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico

[0766]



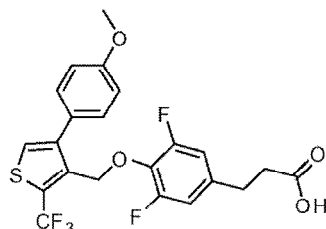
[0767] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo y 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Ejemplo 189

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 34**[0768]**

5

10



15

20

[0769] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 182 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo y 3-(2,6-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(3,5-difluoro-4-((4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,95 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,90 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,8 Hz, 2H). LCMS (ESI, M/Z) para C₂₂H₁₇F₅O₄S: 473,1 (M H⁺).

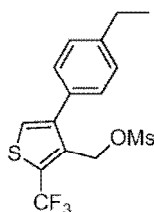
Ejemplo 190

25

Ácido 3-(4-((4-(4-etilfenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 54**Paso 1: Metanosulfonato de [4-(4-etilfenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo****[0770]**

35

40



45

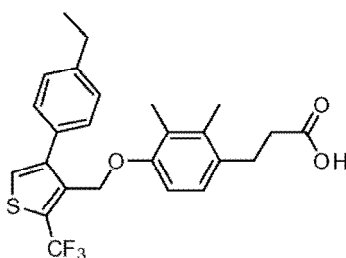
[0771] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de Suzuki de 4-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y ácido 4-etilborónico seguido de etapas sintéticas para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

Paso 2: Ácido 3-(4-((4-(4-etilfenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico**[0772]**

50

55

60



65

[0773] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [4-(4-etilfenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo y 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((4-(4-etilfenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 6,7 Hz, 1H),

6,62 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 2,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,65 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,25 (t, J = 8,5 Hz, 3H).

Ejemplo 191

5

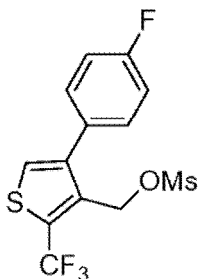
Ácido 3-(4-((4-(4-fluorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 58

Paso 1: Metanosulfonato de [4-(4-fluorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo

10 [0774]

15

20



25

[0775] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de Suzuki de 4-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y ácido 4-fluoroborónico seguido de etapas sintéticas para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

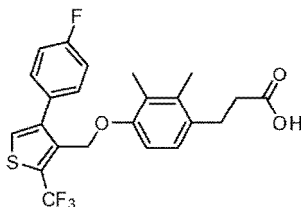
Paso 2: Ácido 3-(4-((4-(4-fluorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico

30

[0776]

35

40



45

[0777] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de [4-(4-fluorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metilo y 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((4-(4-fluoro-fenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

50

Ejemplo 192

Ácido 3-(4-((4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 51

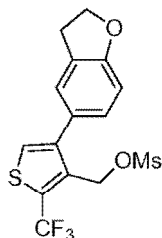
Paso 1: Metanosulfonato de (4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo

[0778]

60

65

5



10

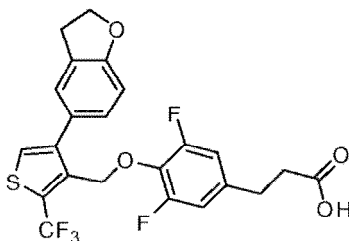
[0779] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de Suzuki de 4-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y ácido de (2,3-dihidrobenzofurano-5-ilo)borónico seguido de etapas sintéticas para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

15

Paso 2: Ácido 3-(4-((4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico

20 [0780]

25



30

[0781] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de (4-(2,3-dihidrobenzofurano-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo y 3-(2,6-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((4-(2,3-dihidrobenzofurano-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,81 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,62 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 8,0 Hz, 2H). LCMS (ESI, M/Z) para C₂₃H₁₇F₅O₄S: 485,1 (MH⁺).

40

Ejemplo 193

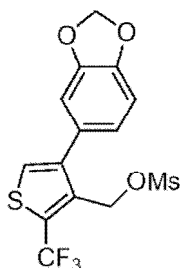
Acido 3-(4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico id, Cpd 44

45

Paso 1: Metanosulfonato de (4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo

50 [0782]

55



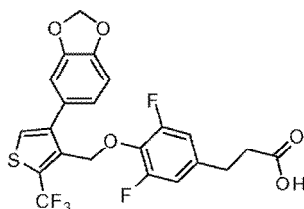
60

[0783] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de Suzuki de 4-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y ácido (benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)borónico seguido de etapas sintéticas para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

65

Paso 2: Ácido 3-(4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico

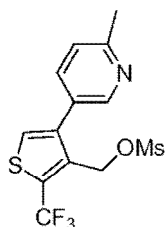
[0784]



[0785] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de (4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo y 3-(2,6-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,35 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,02 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 8,0 Hz, 2H). LCMS (ESI, M/Z) para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{O}_5\text{S}$: 487,1 (MH^+).

Ejemplo 194**Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metilpiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 62****Paso 1: Metanosulfonato de (4-(6-metilpiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo**

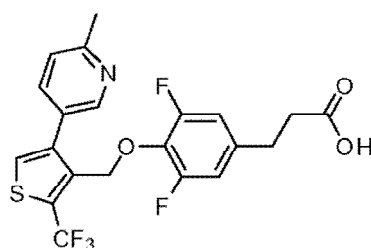
[0786]



[0787] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de Suzuki de 4-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y ácido (6-metilpiridina-3-ilo)borónico seguido de pasos sintéticos para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

Paso 2: Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metilpiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoico

[0788]



[0789] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 182 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de (4-(6-metilpiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo y 3-(2,6-difluoro-4-

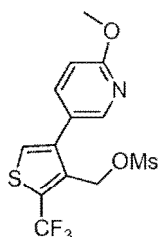
hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metilpiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,88 (t, J = 6,8, 2H), 2,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

Ejemplo 195

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metoxipiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 42

Paso 1: Metanosulfonato de (4-(6-metoxipiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo

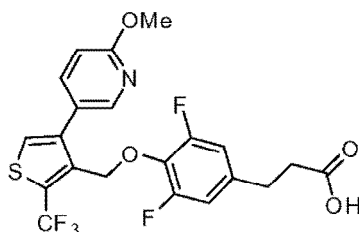
[0790]



[0791] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de Suzuki de 4-[(trifluorometano)sulfonyloxy]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y ácido (6-metoxipiridina-3-ilo)borónico seguido de etapas sintéticas para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

Paso 2: Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metoxipiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoico

[0792]



[0793] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de metanosulfonato de (4-(6-metoxipiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo y 3-(2,6-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metoxipiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H). LCMS (ESI, M/Z) para C₂₁H₁₆F₅NO₄S: 474,1 (MH⁺).

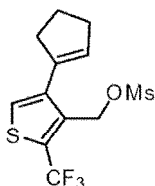
Ejemplo 196

Ácido 3-(4-((4-(ciclo-pent-1-en-1-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 31

Paso 1: Metanosulfonato de (4-(ciclo-pent-1-en-1-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo

[0794]

5

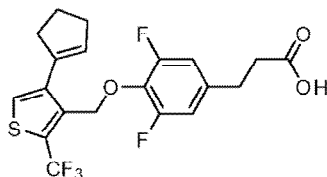


10 **[0795]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 mediante el acoplamiento de Suzuki de 4-[(trifluorometano)sulfonyloxi]-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y 2-(ciclopent-1-en-1-ilo)-4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano seguido de etapas sintéticas para dar el producto deseado como un aceite amarillo.

15 **Paso 2: Ácido 3-(4-((4-(ciclopent-1-en-1-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico**

[0796]

20



25

30 **[0797]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183 por acoplamiento de metanosulfonato de (4-(ciclopent-1-en-1-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metilo y 3-(2,6-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((4-(ciclopent-1-en-1-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno de etilo-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,27 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,61 (m, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,98 (m, 2H).

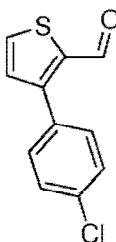
35 Ejemplo 197

Ácido 3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 10

40 **Paso 1: 3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-carbaldehído**

[0798]

45



50

55 **[0799]** En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 500-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (10 g, 52,34 mmol, 1,00 equiv), éter dimetílico de etilenglicol (120 mL), ácido (4-clorofenilo)borónico (9 g, 57,55 mmol, 1,10 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 g, 2,60 mmol, 0,05 equiv), carbonato de sodio (16,4 g, 154,73 mmol, 2,96 equiv), agua (40 mL). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4 h. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x200 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (30/1). Esto dio como resultado 12 g (93%) de 3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-carbaldehído como un sólido amarillo claro.

60

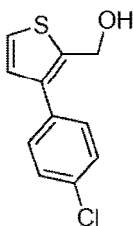
Paso 2: [3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol

65

[0800]

5

10



15

[0801] En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se colocó una solución de 3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-carbaldehído (5,5 g, 24,70 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (50 mL). Esto fue seguido por la adición de LAH (470 mg, 12,38 mmol, 1,00 equiv) en varios lotes a -10°C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -10°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 g de sulfato de sodio. 10H₂O. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (30/1-1/1). Esto dio como resultado 5 g (81%) de [3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol como un sólido blanco.

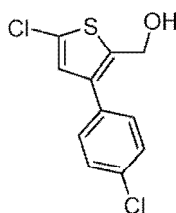
20

Paso 3: [5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol

[0802]

25

30



35

40

[0803] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó [3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol (500 mg, 2,23 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL), NCS (300 mg, 2,25 mmol, 1,01 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x50 mL de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (30/1-10/1). Esto dio como resultado 350 mg (55%) de [5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol como un sólido blanco.

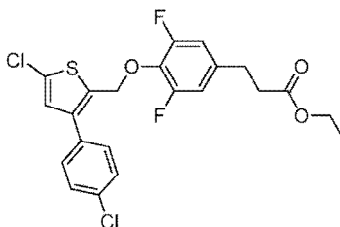
Paso 4: 3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo

[0804]

45

50

55



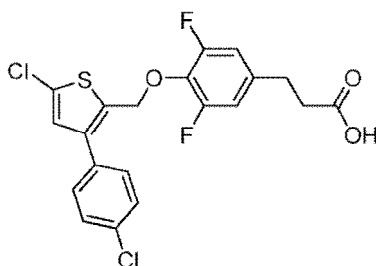
[0805] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó [5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol (300 mg, 1,16 mmol, 1,00 equiv), 3-(3, 5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (532 mg, 2,31 mmol, 2,00 equiv), tol (10 mL), ADDP (579 mg, 2,31 mmol, 2,00 equiv), n-Bu₃P (467 mg). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 60°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE/EA (30/1-10/1). Esto dio como resultado 500 mg (crudo) de 3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoato de etilo como aceite amarillo.

Paso 5: Ácido 3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico

65

[0806]

5



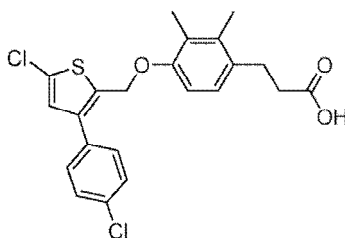
10

15 **[0807]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 183, Etapa 7, por hidrólisis de 3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN: (300 MHz, CD_3OD , ppm) δ 7,36 (s, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,830 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$, 441,0 (M-H), encontrado 441,0.

20

Ejemplo 198

Ácido 3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 6

25 **[0808]**

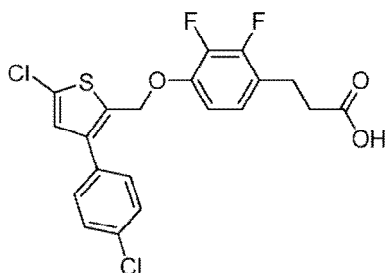
30

35

40 **[0809]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 197 mediante el acoplamiento de [5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3)-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el deseado producto como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (s, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 5,1$ Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{S}$, 433,1 (M-H), encontrado 433,1.

45 Ejemplo 199

Ácido 3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 28

50 **[0810]**

55

60

65 **[0811]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 197 mediante el acoplamiento de [5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3)-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para

proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,36-7,48 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 6,66-6,67 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{C}_{12}\text{F}_2\text{O}_3\text{S}$, 441,0 (M-H), encontrado 441,0.

5 Ejemplo 200

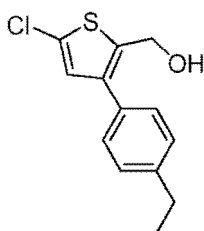
Ácido 3-(4-[[5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 11

Paso 1: (5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo)metanol

10

[0812]

15



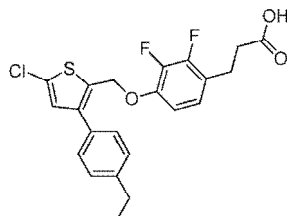
20

25 **[0813]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 197 mediante el acoplamiento de Suzuki de 3-bromotiofeno-2-carbaldehído (10 g, 52, 34 mmol, 1,00 equiv) y ácido (4-etilfenilo)borónico seguido de pasos sintéticos para proporcionar el producto deseado como un aceite blanquecino.

Paso 2: Ácido 3-(4-[[5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico

30 [0814]

35



40

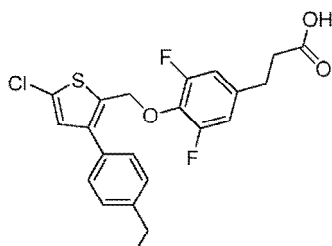
45 **[0815]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 196 mediante el acoplamiento de [5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3)-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,26-7,33 (m, 4H), 6,95 (s, 2H), 6,85 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,59-6,64 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,96 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,67-2,74 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{O}_3\text{S}$, 435,1 (M-H), encontrado 435,1.

50 Ejemplo 201

Ácido 3-(4-((5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 8

55 [0816]

60



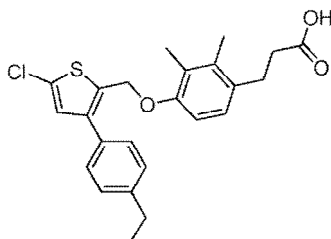
65

[0817] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 197 mediante el acoplamiento de [5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3)-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,6-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,59-2,73 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₉ClF₂O₃S, 435,1 (M-H), encontrado 435,1.

Ejemplo 202

Ácido 3-(4-[[5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 5

[0818]



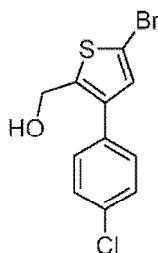
[0819] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 197 mediante el acoplamiento de [5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metanol y etilo 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato seguido de hidrólisis de 3-(4-((5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,49 (t, J = 8,4) Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₄H₂₅ClO₃S, 427,1 [M-H], encontrado 427,1.

Ejemplo 203

Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 7

Paso 1: [5-bromo-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol

[0820]

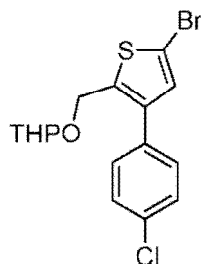


[0821] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó [3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol (3,6 g, 16,02 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20 mL). Esto fue seguido por la adición de porciones de NBS (2,85 g, 16,01 mmol, 1,00 equiv) a -5°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente (20°C). La solución resultante se diluyó con 100 mL de EA. La mezcla resultante se lavó con 3x30 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 4,8 g (99%) de [5-bromo-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol como un sólido amarillo.

Paso 2: 2-[[5-bromo-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]oxano

[0822]

5



10

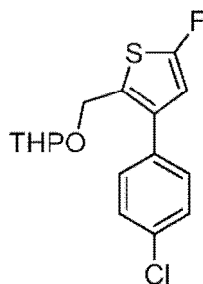
[0823] En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se colocó [5-bromo-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metanol (4,8 g, 15,81 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 mL), PPTS (100 mg, 0,40 mmol, 0,03 equiv), 3,4-dihidro-2H-pirano (2,67 g, 31,74 mmol, 2,01 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 5,0 g (82%) de 2-[[5-bromo-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]oxano como un aceite amarillo.

20

Paso 3: 2-[[3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]oxano

[0824]

25



30

35

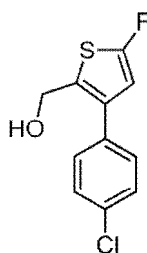
[0825] En un matraz de fondo redondo de 250-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-[[5-bromo-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]oxano (2,0 g, 5,16 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (100 mL). Esto fue seguido por la adición de BuLi (20,6 mL) a -78°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C. A esto se agregó NFSI (8.1 g). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente (20°C). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto dio como resultado 1,4 g (83%) de 2-[[3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]oxano como un sólido amarillo.

45

Paso 4: [3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metanol

[0826]

50



55

60

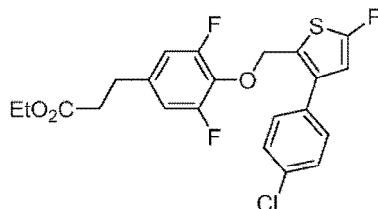
[0827] En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se colocó 2-[[3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]oxano (1,6 g, 4,90 mmol, 1,00 equiv), etanol (100 mL), PPTS (120 mg, 0,48 mmol, 0,10 equivalentes). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 0,7 g (59%) de [3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metanol como un aceite amarillo.

65

Paso 5: 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo**[0828]**

5

10



15

20

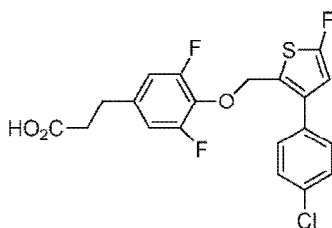
[0829] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metanol (200 mg, 0,82 mmol, 1,00 equiv), tolueno (10 mL), ADDP (437 mg, 1,75 mmol, 2,12 equiv), Bu₃P (250 mg), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (285 mg, 1,24 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto dio como resultado 200 mg (53%) de 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo como un sólido amarillo.

Paso 6: Ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metilo]-3,5-difluorofenilo)propanoico

25

[0830]

30



35

40

[0831] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 197, Etapa 7, mediante hidrólisis de 3-(4-[[5-fluoro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,40-7,47 (m, 4H), 6,86 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₄ClF₃O₃S, 425,0 (M-H), encontrado 425,0.

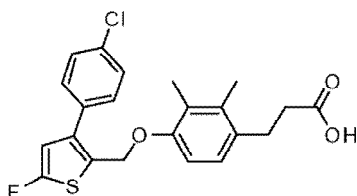
Ejemplo 204

45

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd3**[0832]**

50

55



60

65

[0833] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 202 mediante acoplamiento de [3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((5-fluoro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el deseado producto es un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₀ClFO₃S,

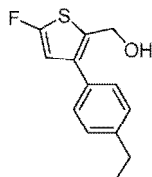
417,1 (M-H), encontrado 417,1.

Ejemplo 205

5 **Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 1**

Paso 1: [3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metanol

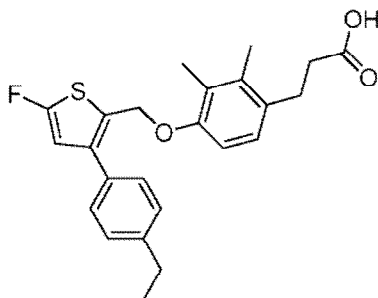
10 **[0834]**



20 **[0835]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 197 mediante el acoplamiento de Suzuki de 3-bromotiofeno-2-carbaldehído y ácido (4-etilfenilo)borónico y seguido por etapas sintéticas para proporcionar el producto deseado como un color amarillo apagado petróleo.

25 **Paso 2: Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico**

30 **[0836]**

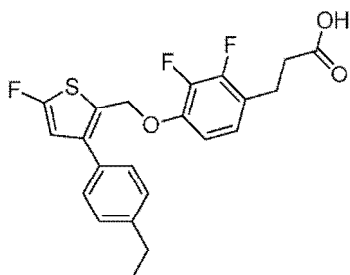


40 **[0837]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 196 mediante el acoplamiento de [3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((5-fluoro-3-(4-etiofenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el deseado producto como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,62-6,64 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,89 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,65 - 2,72 (m, 2H), 2,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₄H₂₅FO₃S, 411,2 (M-H), encontrado 411,2.

50 Ejemplo 206

55 **Ácido 3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 12**

60 **[0838]**



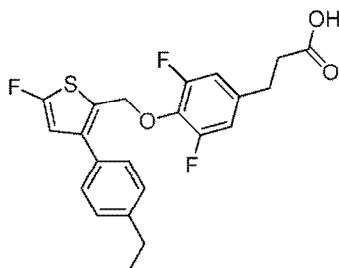
65

[0839] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 205 mediante el acoplamiento de [3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((5-fluoro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,25-7,35 (m, 2H), 6,93 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,57 - 2,72 (m, 4H), 1,26 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₉F₃O₃S, 419,1 (M-H), encontrado 419,1.

Ejemplo 207

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 7

[0840]



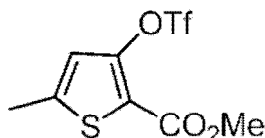
[0841] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 205 mediante el acoplamiento de [3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metanol y 3-(2,6-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((5-fluoro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,6-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 6,623 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,61 - 2,77 (m, 4H), 1,30 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₉F₃O₃S, 419,1 (M-H), encontrado 419,1.

Ejemplo 208

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 25

Paso 1: 5-metilo-3-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo

[0842]

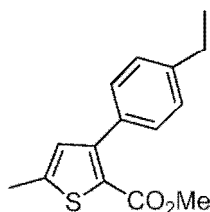


[0843] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 3-hidroxi-5-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (1,04 g, 5,74 mmol), diclorometano (7 mL), piridina (1,44 mL, 17,81 mmol). Esto fue seguido de la adición de TF₂O (1,45 mL, 8,61 mmol) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2,0 h a 0°C en un baño de agua/hielo. El progreso de la reacción se controló mediante GCMS. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9). Esto dio como resultado 1,74 g (99%) de 5-metilo-3-(((trifluorometilo)sulfonilo)oxi)tiofeno-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

Paso 2: 3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo

[0844]

5



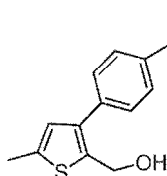
10

[0845] En un tubo sellado de 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5-metilo-3-((trifluoro metilo)sulfonilo)oxi)tiófeno-2-carboxilato de metilo (1,7 g, 5,59 mmol), ácido (4-etilfenilo)borónico (1,0 g, 6,69 mmol), K_3PO_4 (3,84 g, 18,1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (157 mg, 0,136 mmol), 1,4-dioxano (40 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante TLC/LCMS (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6). Los sólidos se filtraron y se lavaron con 20 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se recogieron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 1,46 g (100%) de 3-(4-etilfenilo)-5-metiltiéfeno-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro.

20 Paso 3: (3-(4-etilfenilo)-5-metiltiéfeno-2-ilo)metanol

[0846]

25



30

[0847] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-etilfenilo)-5-metiltiéfeno-2-carboxilato de metilo (1,5 g), 5,76 mmol), éter anhidro (50 mL). Esto fue seguido por la adición de una solución de $LiAlH_4$ (1 M en THF, 7,9 ml, 7,86 mmol) en tetrahidrofurano gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2,0 h a 25°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS/TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua y 5 mL de 2N HCl. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 1,26 g (94%) de (3-(4-etilfenilo)-5-metiltiéfeno-2-ilo)metanol como un sólido blanco.

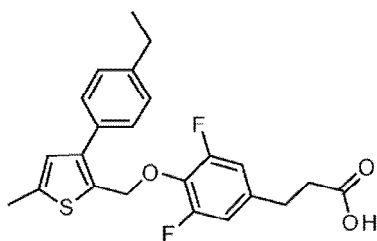
35

40

45 Paso 4: Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiéfeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico

[0848]

50



55

[0849] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 196, etapa 7, por acoplamiento de (3-(4-etilfenilo)-5-metiltiéfeno-2-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiéfeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanco roto. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,01 (m, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

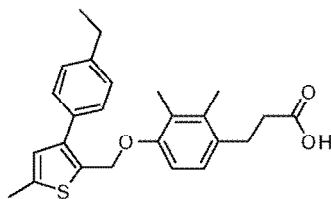
60

65 Ejemplo 209

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 13**[0850]**

5

10



[0851] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207 mediante acoplamiento de (3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilo fenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,68 (m, J = 7,5 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,26 (t, J = 8,0 Hz, 3H).

20

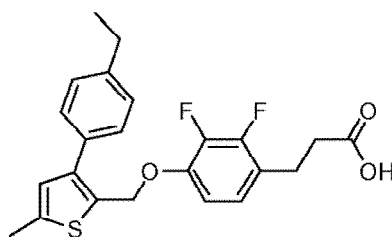
Ejemplo 210**Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 26**

25

[0852]

30

35



[0853] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 208 mediante el acoplamiento de (3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el deseado producto como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,98 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,71 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,36 (t, J = 8,5 Hz, 3H).

45

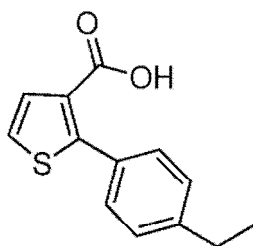
Ejemplo 211**Ácido 3-(4-((2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 48**

50

Paso 1: Ácido 2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-carboxílico**[0854]**

55

60



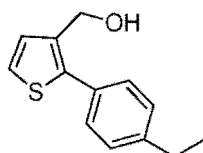
[0855] En un tubo sellado de 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 2-bromo-3-tiofenocarboxílico (3 g, 14,1 mmol), ácido (4-etilfenilo)borónico (2,28 g, 15,2 mmol), solución acuosa

65

de K_2CO_3 (35 ml, 2 M, 70,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (496 mg, 0,429 mmol), IPA (30 mL) y tolueno (30 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a $80^\circ C$ en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante TLC/LCMS (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6). Los sólidos se filtraron y se lavaron con 20 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se recogieron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 2,33 g (71%) de ácido 2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-carboxílico como un aceite amarillo claro.

Paso 2: (2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metanol

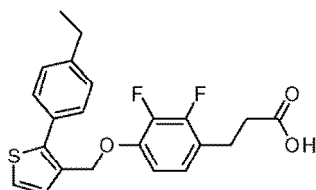
[0856]



[0857] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-carboxílico (0,46 g, 1,98 mmol), éter anhidro (18 mL). Esto fue seguido por la adición de una solución de $LiAlH_4$ (1 M en THF, 2,7 ml, 2,7 mmol) en tetrahidrofurano gota a gota con agitación a $0^\circ C$. La solución resultante se agitó durante 2,0 h a $25^\circ C$. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS/TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 10 mL de agua y 5 mL de 2N HCl. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 0,46 g (100%) de (2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metanol como un aceite blanco.

Paso 3: Ácido 3-(4-((2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico

[0858]

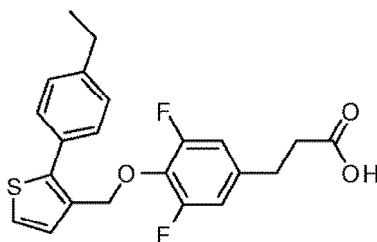


[0859] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 208 mediante acoplamiento de (2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,25 (m, 4H), 6,82 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,66 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 9,5$ Hz, 3H). LCMS (ESI, M/Z) para $C_{22}H_{20}F_2O_3S$: 403,1 (MH^+).

Examen 212

Ácido 3-(4-((2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 52

[0860]

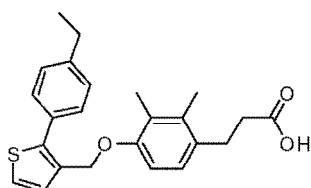


[0861] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207 mediante el acoplamiento de (2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 6,76 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,05(s, 2H), 2,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 213

Ácido 3-(4-((2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 49

[0862]



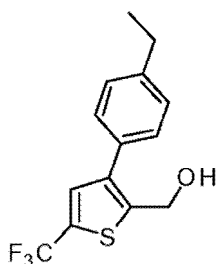
[0863] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207 mediante el acoplamiento de (2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((2-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,24 (m, 4H), 6,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,96 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,70 (q, J = 5,1 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 214

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 21

Paso 1: (3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metanol

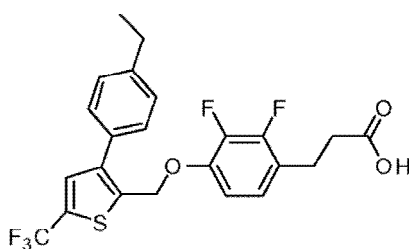
[0864]



[0865] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 208 a partir de 3-hidroxi-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-carboxilato de metilo y mediante el acoplamiento de 5-(trifluorometilo)-3-((trifluorometilo-tiol)sulfonilo)oxi)tiofeno-2-carboxilato y ácido 4-etilfenilborónico seguido de reducción con LAH para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino.

Paso 2: Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico

[0866]



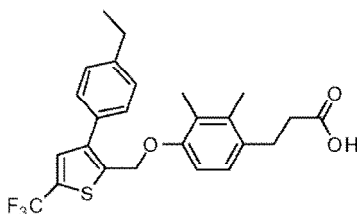
[0867] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 207 por acoplamiento de (3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,30 (m, 4H), 6,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,95 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 215

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 246

[0868]

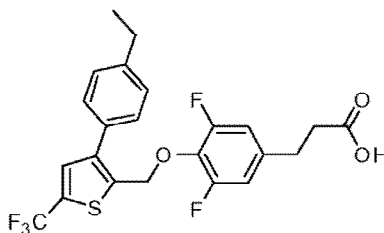


[0869] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 208 mediante acoplamiento de (3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 2,96 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,68 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 216

Ácido 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 22

[0870]



[0871] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 208 mediante el acoplamiento de (3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,92 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,28 (t, J = 8,2 Hz, 3H).

Ejemplo 217

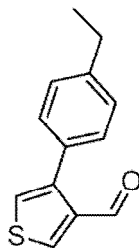
Ácido 3-(4-((4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 41

Paso 1: 4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-carbaldehído

[0872]

5

10



15

20

[0873] Una mezcla de 3-bromo-4-formiltiofeno (0,62 g, 3,18 mmol) y ácido 4-etilfenilborónico (0,95 g, 6,36 mmol) en tolueno (12 mL), EtOH (12 mL) y solución acuosa de Na_2CO_3 (2 M, 3,18 mL, 6,36 mmol) en un tubo sellado se desoxigenó a presión reducida y se enjuagó con argón durante 3 veces, seguido de la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (184 mg, 0,16 mmol) y se desoxigenó de nuevo. La solución resultante se agitó a 128°C en un baño de aceite durante 5 horas. El progreso de la reacción se controló mediante TLC/LCMS (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6). La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Las fases orgánicas se recogieron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto dio como resultado 440 mg (64%) de 4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-carbaldeído como un aceite amarillo claro.

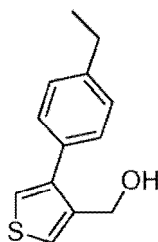
Paso 2: (4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metanol

25

[0874]

30

35



40

[0875] A una solución de 4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-carbaldeído (0,44 g, 2,03 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió borohidruro sódico (144 mg, 3,812 mmol) en atmósfera de argón a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El residuo se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y la purificación se realizó usando CombiFlash (eluyente: 10% de EtOAc en heptano hasta 20% a 40) para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (0,43 g, 97% de rendimiento).

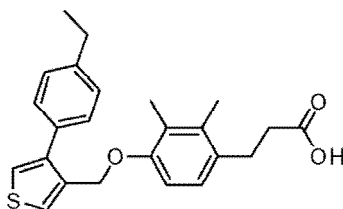
45

Paso 3: Ácido 3-(4-((4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico

50

[0876]

55



60

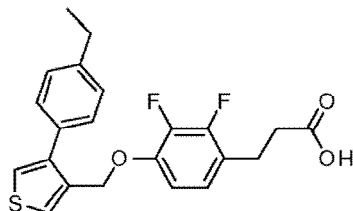
[0877] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 208, pasos 6 y 7 mediante el acoplamiento de (4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetil fenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H).

65 **Ejemplo 218**

Ácido 3-(4-((4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoico, Cpd 43**[0878]**

5

10



15 **[0878]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 216 mediante
 acoplamiento de (4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de
 hidrólisis de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para
 proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (s, 1H), 7,42 (m,
 20 2H), 7,28 (m, 3H), 6,80 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,95 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,68 (m, 4H), 1,25 (t, J = 6,5 Hz,
 3H).

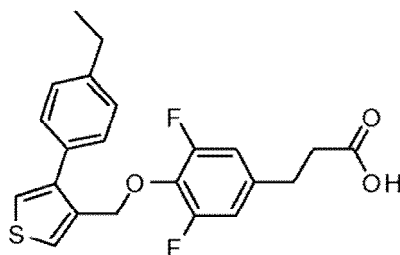
Ejemplo 219**Ácido 3-(4-((4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 53**

25

[0880]

30

35

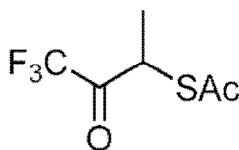


40 **[0881]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 217 por
 acoplamiento de (4-(4-etilfenilo)tiofeno-3-ilo)metanol y 3-(4-hidroxi-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo seguido de
 hidrólisis de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para
 proporcionar el producto deseado como un sólido blanco roto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (m, 3H), 7,25 (d, J =
 7,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,88 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,70 (m, 4H), 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

45 Ejemplo 220**Acido 3-(4-[[2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 40**50 **Paso 1: 3-(acetilsulfanilo)-1,1,1-trifluorobutano-2-ona****[0882]**

55

60

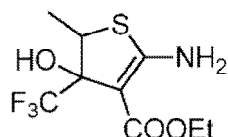


65 **[0883]** En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 3-bromo-1, 1, 1-trifluorobutano-2-ona (1 g, 4,88 mmol,
 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL). Esto fue seguido por la adición de AcSK (0,55 g) en varios lotes a 0°C.
 La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. La solución resultante se diluyó con 20 mL de H₂O. La
 solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con

salmuera. Luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío. Esto dio como resultado 800 mg (bruto) de 3-(acetilsulfanilo)-1, 1, 1-trifluorobutano-2-ona como un aceite incoloro. Esto dio como resultado 1 g (crudo) de 3-(acetilsulfanilo)-1, 1, 1-trifluorobutano-2-ona como un aceite incoloro.

5 **Paso 2: 2-amino-4-hidroxi-5-metilo-4-(trifluorometilo)-4, 5-dihidrothiophene-3-carboxilato de etilo**

[0884]



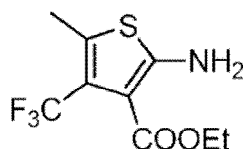
[0885] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 3-(acetilsulfanilo)-1,1,1-trifluorobutano-2-ona (5,8 g, 28,97 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 mL). Esto fue seguido por la adición de TEA (3 g, 29,65 mmol, 1,02 equiv) y 2-cianoacetato de etilo (3,27 g, 28,91 mmol, 1,00 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. Luego se diluyó con 20 mL de EA. La fase orgánica se separó y se lavó con 3x20 mL de H₂O. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (30/70). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 6,5 g (79%) de 2-amino-4-hidroxi-5-metilo-4-(trifluorometilo)-4,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de etilo como un líquido rojo oscuro.

20

25

Paso 3: 2-amino-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo

[0886]

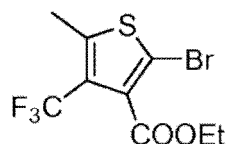


[0887] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 2-amino-4-hidroxi-5-metilo-4-(trifluorometilo)-4,5-dihidrotiofeno-3-carboxilato de etilo (5,7 g, 21,01 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 mL), ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (3,6 g, 20,91 mmol, 0,99 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (40/60). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 3,95 g (71%) de 2-amino-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo.

40

45 **Paso 4: 2-bromo-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo**

[0888]



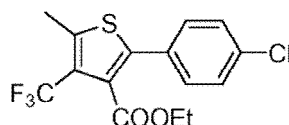
[0889] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 2-amino-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo (3,95 g, 15,60 mmol, 1,00 equiv), CuBr (8,85 g), BuONO (8,2 g), MeCN (20 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 930 mg (18%) de 2-bromo-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo claro.

60

Paso 5: 2-(4-clorofenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo

65 [0890]

5



10

15

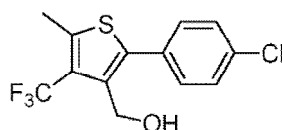
[0891] En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-bromo-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo (250 mg, 0,79 mmol, 1,00 equiv), ácido (4-clorofenilo)borónico (185 mg, 1,18 mmol, 1,50 equiv), K_3PO_4 (620 mg, 2,92 mmol, 3,71 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (73 mg, 0,06 mmol, 0,08 equiv), dioxano (20 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 90°C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 200 mg (69%) de 2-(4-clorofenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo como un aceite incoloro.

Paso 6: (2-(4-clorofenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metanol

20

[0892]

25



30

35

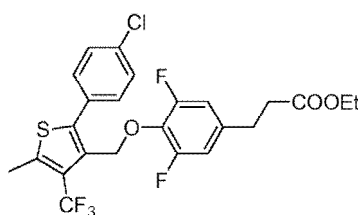
[0893] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 2-(4-clorofenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,57 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (20 mL). Esto fue seguido por la adición de LAH (44 mg, 1,16 mmol, 2,02 equiv) en varios lotes a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 1 g de $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado 80 mg (43%) de (5-metilo-2-fenilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metanol como un aceite amarillo claro.

Paso 7: 3-(4-((2-(4-clorofenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo

40

[0894]

45



50

55

[0895] En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (5-metilo-2-fenilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metanol (40 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv), 3-(4-hidroxi-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo (35 mg, 0,16 mmol, 1,21 equiv), Bu_3P (66 mg), ADDP (69 mg, 0,28 mmol, 2,11 equiv), tolueno (30 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. Luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 30 mL de éter. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10). Esto dio como resultado 40 mg (57%) de 3-(3,5-difluoro-4-((5-metilo-2-fenilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoato de etilo como incoloro petróleo.

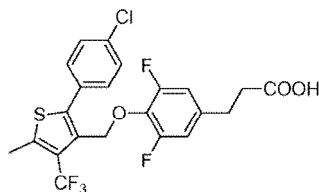
60

Paso 8: Ácido 3-(4-[[2-(4-clorofenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico

[0896]

65

5



10

[0897] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 217, etapa 7, mediante hidrólisis de 3-(4-((2-(4-clorofenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,51 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClF}_5\text{O}_3\text{S}$, 489,0 [M-H], encontrado 489,0.

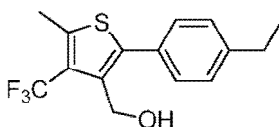
15

Ejemplo 221

Acido 3-(4-[[2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 61

20

Paso 1: [2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metanol

25 **[0898]**

30

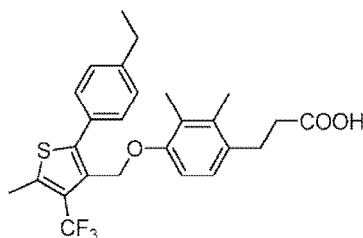
[0899] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 220 mediante el acoplamiento de Suzuki de 2-bromo-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-carboxilato de etilo y ácido 4-etilfenilborónico seguido de etapas sintéticas para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo.

35

Paso 2: Ácido 3-(4-[[2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico

40

[0900]



45

50

[0901] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 220 mediante el acoplamiento de [2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metanol y etilo 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato seguido de hidrólisis de 3-(4-((2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2-etil, 3-dimetilfenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,43 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,97 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,61-2,73 (m, 7 H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,27 (t, J = 5,7 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, 475,2 [M-H], encontrado 475,2.

60

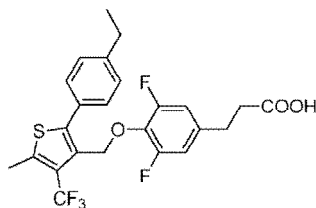
Ejemplo 222

Acido 3-(4-[[2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 39

65

[0902]

5



10 **[0903]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 220 mediante el acoplamiento de [2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metanol y 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo seguido de hidrólisis de 3-(4-((2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato para proporcionar el producto deseado como un sólido blanquecino.

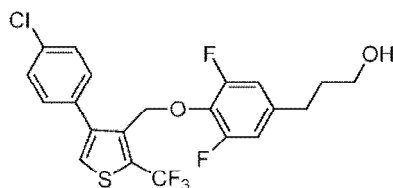
15 ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ : 7,29 (s, 4H), 6,96 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,96 (s, 2H), 2,76 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H) 2,59 (s, 3H), 2,50 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 5,7 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{O}_3\text{S}$, 483,1 [M-H], encontrado 483,1.

Ejemplo 223

20 **3-(4-[[4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 46**

[0904]

25



30

35 **[0905]** En un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 25-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-[[4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo (60 mg, 0,12 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (3,0 mL). Esto fue seguido de la adición de una solución de LiAlH_4 (11,3 mg, 0,30 mmol, 2,51 equiv) en tetrahidrofurano (3,0 mL) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C . El progreso de la reacción se controló mediante LCMS/TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:6). La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua y 2 mL de 2N HCl. La solución resultante se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó sobre una placa de TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1,5). Esto dio como resultado 0,041 g (75%) de 3-(4-[[4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol como un sólido blanco. ^1H RMN (CD_3OD , 300Hz): 7,70 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,57 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,76 - 1,86 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClF}_5\text{O}_2\text{S}$, 485,0 (M + Na), encontrado 485,2.

40

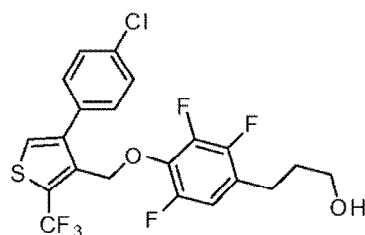
45

Ejemplo 224

50 **3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 56**

[0906]

55



60

65 **[0907]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((4-(4-clorofenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-2,3,5-trifluorofenilo)propanoato para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, J = 7,5 Hz,

2H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (m, 1H), 5,06(s, 2H), 3,70 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,60 (s, 1H).

Ejemplo 225

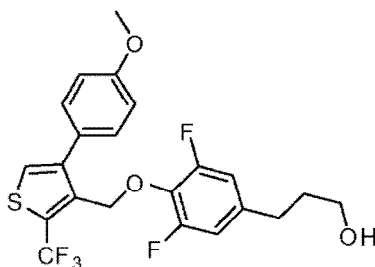
5

3-(3,5-difluoro-4-((4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propano-1-ol, Cpd 45

[0908]

10

15



20

25

[0909] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((4-(4-metoxifenilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi-3,5-trifluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,50 (br, s, 1H).

Ejemplo 226

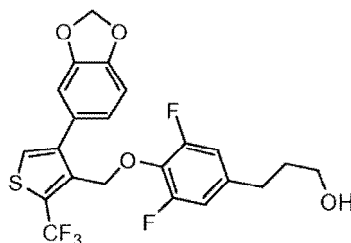
30

3-(4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 37

[0910]

35

40



45

50

[0911] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,02 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,67 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,55 (br, s, 1H).

Ejemplo 227

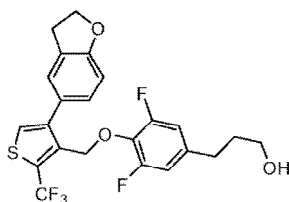
55

3-(4-((4-(2,3-dihydrobenzofurano-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 55

[0912]

60

65

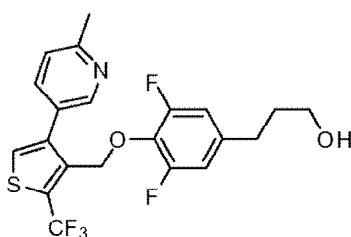


[0913] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((4-(2,3-dihydrobenzofurano-5-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como un aceite blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,62 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 3,68 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,55 (br, s, 1H).

Ejemplo 228

3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metilpiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propano-1-ol, Cpd 36

[0914]

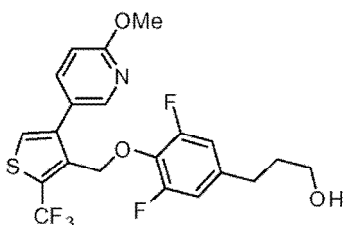


[0915] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metilpiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,85 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,75 (br, s, 1H).

Ejemplo 229

3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metoxipiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propano-1-ol, Cpd 38

[0916]



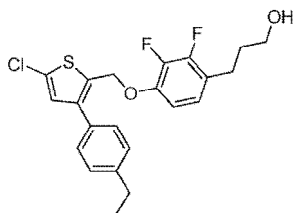
[0917] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(3,5-difluoro-4-((4-(6-metoxipiridina-3-ilo)-2-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo)metoxi)fenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,25 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 2,65 (m, J = 6,0 Hz, 2H), 1,80 (m, J = 6,8 Hz, 2H). LCMS (ESI, M/Z) para C₂₁H₁₈F₅NO₃S: 460,1 (MH⁺).

Ejemplo 230

3-(4-[[5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 14

[0918]

5



10

[0919] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-clorotiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de aceite blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,73 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,57 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,65-2,71 (m, 4H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$, 235,0 (M- $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$), encontrado 235,0.

15

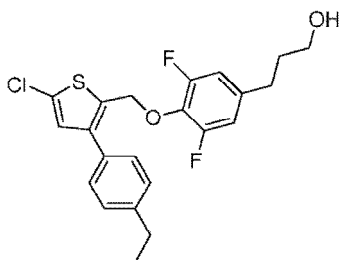
Ejemplo 231

20

3-(4-[[5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 9

[0920]

25



30

35

[0921] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como aceite blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,72 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,29 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,54-2,64 (m, 4H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 1,18 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{O}_2\text{S}$, 235,0 (M- $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$), encontrado 235,0.

40

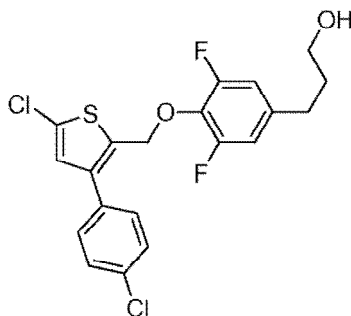
Ejemplo 232

45

3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 19

[0922]

50



55

60

[0923] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 222 mediante reducción con LAH de 3-(4-((5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,42-7,52 (m, 4H), 7,07

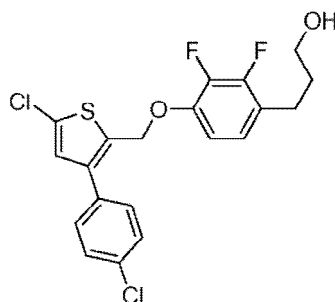
65

(s, 1H), 6,85 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,79-1,86 (m, 2H).

Ejemplo 233

5 **3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenil)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 29**

[0924]

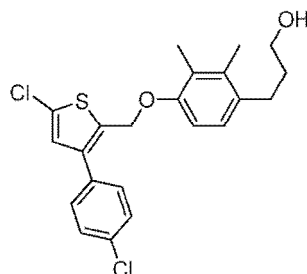


10
15
20
25
[0925] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-clorotiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como un aceite blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,44 (s, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,90-6,93 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 5,16 (s, 2 H) 3,58 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,78 - 1,83 (m, 2H). Espectrometría de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₆Cl₂F₂O₂S, 393,1 (M-Cl), encontrado 393,1.

30 Ejemplo 234

3-(4-[[5-cloro-3-(4-clorofenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propano-1-ol, Cpd 15

[0926]



35
40
45
50
[0927] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-clorotiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetil fenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,38 (s, 4H), 7,06 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,76 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₂Cl₂O₂S, 385,1 (M-Cl), encontrado 385,1.

55 Ejemplo 235

3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 17

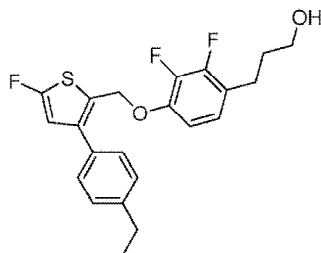
[0928]

60

65

5

10



15

[0929] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción LHH de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,25-7,42 (m, 4H), 6,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 4H), 1,76-1,86 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$, 405,1 (M-H), encontrado 405,1.

20

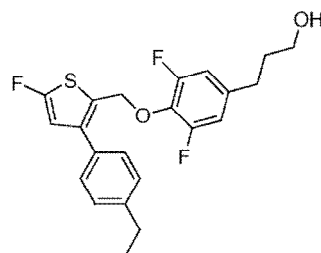
Ejemplo 236

3-(4-[[3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 27

25

[0930]

30



35

40

[0931] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como aceite blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63 - 2,74 (m, 4H), 1,77-1,87 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$, 219,1 [$\text{M}-\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$], encontrado 219,1.

45

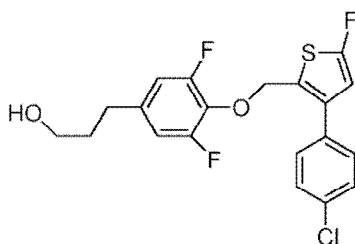
Ejemplo 237

3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 18

50

[0932]

55



60

65

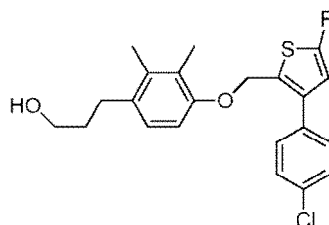
[0933] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,40-7,52 (m, 4H), 6,83 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,57 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,659 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_2\text{S}$, 225,0 (M- $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$), encontrado 224,9.

Ejemplo 238

3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propano-1-ol, Cpd 30

5 [0934]

10



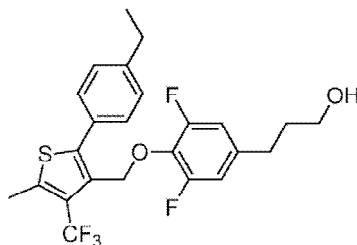
15

[0935] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-fluorotiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetil fenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como aceite blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,36-7,39 (m, 4H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,58-2,63 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,1 0 (s, 3H), 1,64-1,74 (m, 2H) Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₂ClFO₂S, 403,1 (M-H), encontrado 403,0.

25 Ejemplo 239**3-(4-[[2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 32**

30 [0936]

35



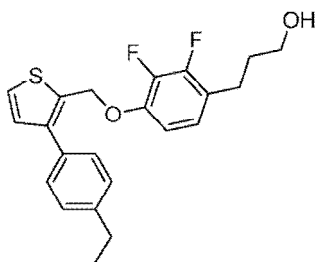
40

[0937] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-[[2-(4-etilfenilo)-5-metilo-4-(trifluorometilo)tiofeno-3-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado como aceite no mezclado. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,74 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,66 - 3,72 (m, 2H), 2,68-2,74 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,81 - 1,88 (m, 2H), 1,27 (t, J = 3,9 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₄H₂₃F₅O₂S, 283,1 [M-C₉H₉F₂O₂], encontrado 283,1.

50 Ejemplo 240**3-(4-[[3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 4**

55 [0938]

60



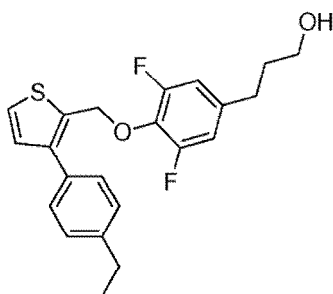
65

[0939] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción de LAH de 3-(4-[[5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propanoato para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,68 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,59 - 2,66 (m, 4H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₂F₂O₂S, 201,1 [M-C₉H₉F₂O₂], encontrado 201,1.

Ejemplo 241

3-(4-[[3-(4-etilfenilo)tiofeno-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 20

[0940]

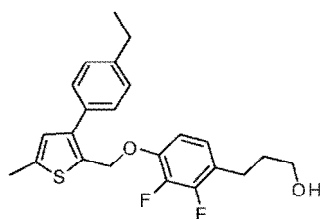


[0941] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante la reducción de LAH de 3-(4-[[5-cloro-3-(4-etilfenilo)tiogen-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,36-7,42 (m, 3H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70-6,80 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,51 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,525-2,69 (m, 4H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₂₂F₂O₂S, 201,1 [M-C₉H₉F₂O₂], encontrado 201,1.

Ejemplo 242

3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 23

[0942]

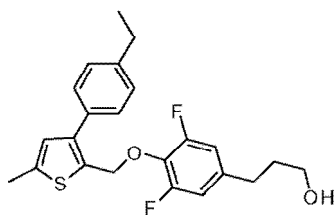


[0943] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (m, J = 5,8 Hz, 1H), 6,62 (m, J = 7,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,72 (m, J = 5,2 Hz, 2H), 2,65 (m, J = 7,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,82 (m, J = 5,8 Hz, 2H), 1,70 (brs, s, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 243

3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metiltiofeno-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 24

[0944]



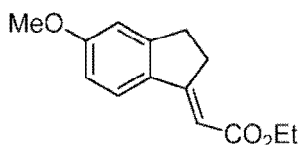
[0945] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223 mediante reducción con LAH de 3-(4-((3-(4-etilfenilo)-5-metilthiemo-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo para dar el producto deseado en forma de un aceite blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,72 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,72 (m, J = 5,2 Hz, 2H), 2,65 (m, J = 7,5 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,82 (m, J = 5,8 Hz, 2H), 1,70 (brs, s, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 244

Ácido 2-(5-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acético, Cpd 176

Paso 1: 2-[(1E)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno]acetato de etilo

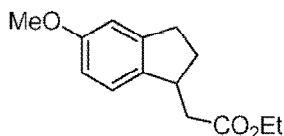
[0946]



[0947] En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó hidruro sódico (1 g, 46,00 mmol, 2,50 equiv), tolueno (150 mL), 2-(dietoxifosforilo)acetato de etilo (7 g, 31,22 mmol, 1,69 equiv). Esto fue seguido de la adición de 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona (3 g, 18,50 mmol, 1,00 equiv) a 30°C. La solución resultante se agitó durante la noche a 100°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 10 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x100 mL de tolueno y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de cloruro de sodio. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (30:70). Esto dio como resultado 2 g (47%) de 2-[(1E)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno]acetato de etilo como un aceite amarillo.

Paso 2: 2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acetato de etilo

[0948]

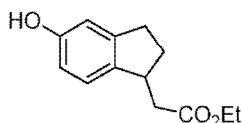


[0949] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilideno)acetato de etilo (500 mg, 2,15 mmol, 1,00 equiv), metanol (3 mL), carbono de paladio (500 mg). A la mezcla se introdujo hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (15:85). Esto dio como resultado 300 mg (59%) de 2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acetato de etilo en forma de un aceite incoloro.

Paso 3: 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acetato de etilo

[0950]

5

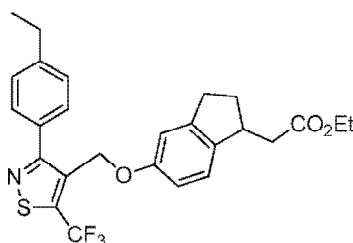


[0951] En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-(5-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acetato de etilo (200 mg, 0,85 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL). Esto fue seguido por la adición de BBr_3 (1 mL) a $-78^\circ C$. La solución resultante se agitó durante 15 minutos a $30^\circ C$. La reacción se sofocó luego mediante la adición de 5 mL de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con 3×10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (30:70). Esto dio como resultado 150 mg (74%) de 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acetato de etilo en forma de un aceite incoloro.

Paso 4: 2-(5-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acetato de etilo

20 [0952]

25



30

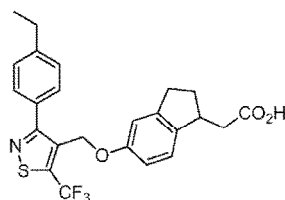
[0953] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó [3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metilo metanosulfonato (160 mg, 0,44 mmol), 1,00 equiv), 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acetato de etilo (97 mg, 0,44 mmol, 1,01 equiv), carbonato de potasio (183 mg, 1,32 mmol, 3,02 equiv), N,N-dimetilformamida (3 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a $30^\circ C$. La solución resultante se diluyó con 20 mL de H_2O . La mezcla resultante se lavó con 3×20 mL de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (15:85). Esto dio como resultado 200 mg (93%) de 2-(5-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acetato de etilo como aceite incoloro.

40

Paso 5: Ácido 2-(5-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acético

45 [0954]

50



55

[0955] En un matraz de fondo redondo de 50-mL, se colocó 2-(5-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acetato de etilo (220 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (5 mL), agua (4 mL), LiOH (97 mg, 4,05 mmol, 9,01 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a $30^\circ C$. El valor de pH de la solución se ajustó a 2 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La solución resultante se extrajo con 3×3 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC Prep. don las siguientes condiciones (aguas 2767-16): Columna, Preparación SunFire C18, 19×150 mm 5 μ m HPLC PrepC-001 (T) 18600256819513816414 04; fase móvil, fase A: agua con NH_4HCO_3 al 0,05%, fase B: CH_3CN (CH_3CN al 50% hasta 100% en 10 min, retención del 100% en 1,9 min, hasta el 50% en 0,1 min, retención del 50% en 1,9 min); Detector, UV220 y 254nm. Esto dio como resultado 18 mg (19%) de ácido 2-(5-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ilo)acético como un aceite amarillo claro. 1H RMN:

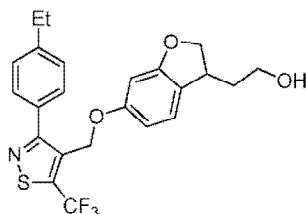
65

(CDCl₃, 400 MHz): δ 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79-6,85 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,58-3,61 (m, 1H), 2,82-2,98 (m, 3H), 2,69-2,75 (m, 2H), 2,44-2,54 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₄H₂₂F₃NO₃S, 460,1 (M-H), encontrado 460,1.

5 Ejemplo 245

2-(6-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-5H-1[3],2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-ilo)etanol, Cpd 220

10 **[0956]**

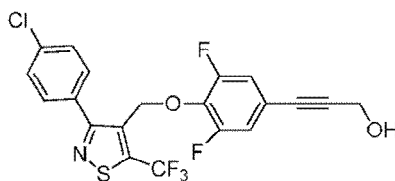


15
20
25 **[0957]** En un matraz de fondo redondo de 50-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-(6-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-5H-1[3],2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-ilo)acetato de metilo (60 mg, 0,13 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (15 mL), LiAlH₄ (5,5 mg, 0,14 mmol, 1,16 equiv) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. La reacción se sofocó luego mediante la adición de Na₂SO₄·10H₂O. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto (45 mg) se purificó por HPLC Prep. Con las siguientes condiciones (1#aguas2767-5): columna, SunFire Prep C₁₈, 19*150 mm 5μmH PrepC-001 (T) 1860025681951381641404; fase móvil, fase A: agua con NH₄HCO₃ al 0,05%, fase B: CH₃CN (20% de CH₃CN hasta 80% en 10 min, hasta 100% en 0,1 min), detector, UV220 y 254 nm. Esto dio como resultado 28 mg (49%) de 2-(6-[[3-(4-etilfenilo)-5-(trifluorometilo)-5H-1[3],2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dihidro-1-benzofurano-3-ilo)etanol como un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ: 7,61 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,63 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,22 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,41-3,53 (m, 3H), 2,68 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,84-1,89 (m, 1H), 1,59 - 1,67 (m, 1H), 1,27 (t, J = 5,4 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₂₂F₃NO₃S, 472,1 [M+23], encontrado 472,1.

35 Ejemplo 246

3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)prop-2-ino-1-ol, Cpd 213

40 **[0958]**



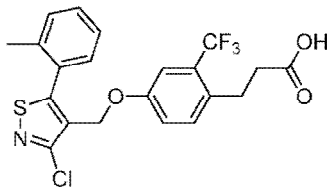
45
50
55 **[0959]** En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 50-mL (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(4-clorofenilo)-4-(2,6-difluoro-4-yodofenoximetilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol (240 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv), Pd(dppf)₂Cl₂ (15 mg, 0,02 mmol, 0,04 equiv), CuI (3,4 mg, 0,02 mmol, 0,04 equiv), CS₂CO₃ (295 mg, 0,91 mmol, 2,01 equiv), trimetilo (prop-2-ino-1-ilo)xilano (116 mg, 0,90 mmol, 2,00 equiv), tetrahidrofurano (5,0 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 35°C en un baño de aceite. El solvente fue eliminado. El residuo se aplicó sobre una placa de TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1/6). Se obtuvieron 200 mg de 3-(4-clorofenilo)-4-(2,6-difluoro-4-(3-(trimetilsililo)prop-1-ino)fenoxi)metilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol. Se añadieron diclorometano (3,0 mL) y TBAF (solución de THF 1,0 mL) a la mezcla. La solución resultante se agitó durante otras 3 h a 35°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4). Esto dio como resultado 25 mg (12%) de 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)prop-2-ino-1-ol como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,35 (s, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₁ClF₅NO₂S, 460,0 (M+H), encontrado 460,0.

65 Ejemplo 247

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 253**[0960]**

5

10



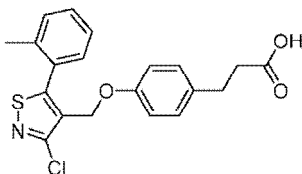
15 **[0961]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los Pasos 1-7, sustituyendo el benzaldehído por 2-metilbenzaldehído en el paso 1 y sustituyendo el 3-(4-hidroxi-2-trifluorometilfenilo)propanoato de etilo por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en el paso 6. Tras la hidrólisis, se obtuvo el compuesto del título 253 como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,37-7,44 (m, 3H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,05 - 2,51 (m, 2H), 2,18 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$, 456,1 (M+H), encontrado 456,1.

Ejemplo 248**Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 254**

25

[0962]

30



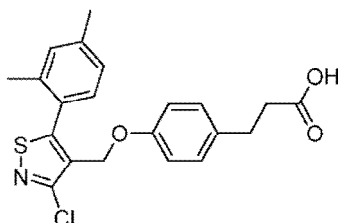
35

40 **[0963]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los Pasos 1-7, sustituyendo el benzaldehído por 2-metilbenzaldehído en el paso 1 y sustituyendo el 3-(4-hidroxi-fenilo)propanoato de etilo por el 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en el paso 6. Tras la hidrólisis, se proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,75 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3\text{S}$, 386,1 (M-H), encontrado 386,1.

Ejemplo 249**Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(2,4-dimetilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 255****[0964]**

50

55



60 **[0965]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los Pasos 1-7, sustituyendo el benzaldehído por 2,4-dimetilbenzaldehído en el paso 1 y sustituyendo el 3-(4-hidroxi-fenilo)propanoato de etilo por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en el paso 6. Tras la hidrólisis, se proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,08-7,21 (m, 5H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,40 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3\text{S}$, 402,1 (M+H), encontrado 402,1.

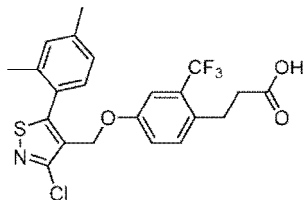
65

Ejemplo 250

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(2,4-dimetilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 256**[0966]**

5

10

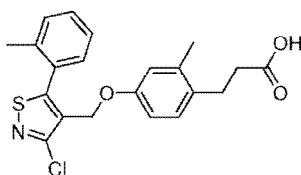


15 **[0967]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los pasos 1 a 7, sustituyendo el benzaldehído por 2,4-dimetilbenzaldehído en el paso 1 y sustituyendo el 3-(4-hidroxi-2-trifluorometilo-fenilo)propanoato de etilo para el 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en el paso 6. Tras la hidrólisis, el producto deseado se proporcionó como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,20 - 12,31 (br, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,47-2,51 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₂H₁₉ClF₃NO₃S, 470,1 (M+H), encontrado 470,1.

Ejemplo 251**Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(o-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-metilfenilo)propanoico, Cpd 257****[0968]**

30

35



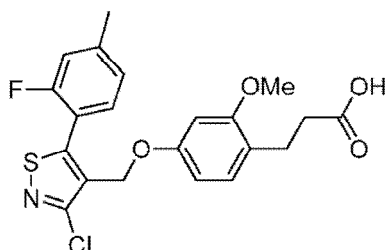
40 **[0969]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los Pasos 1-7, sustituyendo el benzaldehído por 2-metilbenzaldehído en el paso 1 y sustituyendo el 3-(4-hidroxi-2-metilfenilo)propanoato de etilo por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en el paso 6. Tras la hidrólisis, el producto deseado se proporcionó en forma de un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,39 - 7,45 (m, 2H), 7,26 - 7,38 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57- 6,63 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,67 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₂₀ClNO₃S, 402,1 (M+H), encontrado 402,1.

45

Ejemplo 252**Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-metoxifenilo)propanoico, Cpd 258****[0970]**

55

60



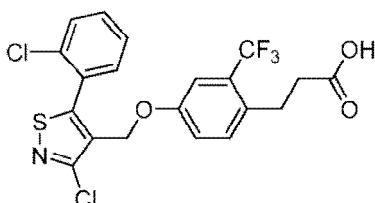
65 **[0971]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los Pasos 1-7, sustituyendo el benzaldehído por 2-fluoro-4-metilbenzaldehído en el paso 1 y sustituyendo el 3-(4-hidroxi-2-metoxi-fenilo)propanoato de etilo para el 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en el paso 6. Tras la

hidrólisis, se obtuvo el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,34 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,01 - 7,05 (m, 3H), 6,34-6,44 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,87 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 8 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H).

5 Ejemplo 253

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(2-clorofenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 259

10 **[0972]**



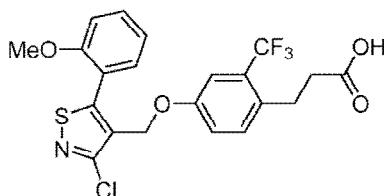
20 **[0973]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los Pasos 1-7, sustituyendo 2-clorobenzaldehído por benzaldehído en el paso 1 y sustituyendo el 3-(4-hidroxi-2-trifluorometilfenilo)propanoato de etilo por el 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en el paso 6. Tras la hidrólisis, se obtuvo el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54-7,58 (m, 1H), 7,49 - 7,54 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 7,6 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$, 474,0 (M-H), encontrado 474,0.

25

Ejemplo 254

30 **Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(2-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 260**

[0974]



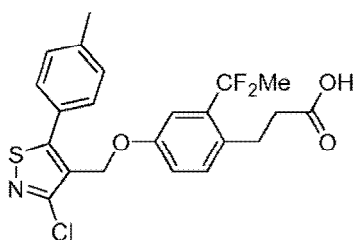
45 **[0975]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los Pasos 1-7, sustituyendo el benzaldehído por 2-metoxibenzaldehído en el paso 1 y sustituyendo el 3-(4-hidroxi-2-trifluorometilo-fenilo)propanoato de etilo por 3-(4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en el paso 6. Tras la hidrólisis, el producto deseado se obtuvo como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,17 - 12,54 (br, 1H), 7,41 - 7,63 (m, 3H), 7,17 - 7,35 (m, 3H), 7,06 - 7,17 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,89 - 2,93 (m, 2H), 2,49 - 2,52 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_4\text{S}$, 472,1 (M+H), encontrado 472,1.

50

Ejemplo 255

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(p-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(1,1-difluoroetilo)fenilo)propanoico, Cpd 278

55 **[0976]**

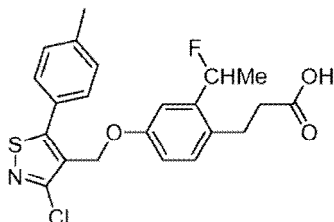


y

Ácido 3-(4-((3-cloro-5-(p-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(1-fluoroetilo)fenilo)propanoico, Cpd 279**[0977]**

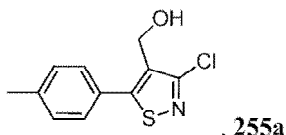
5

10

**Paso 1: [3-cloro-5-(4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol, 255a****[0978]**

20

25



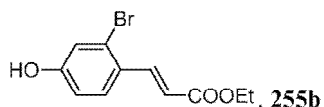
[0979] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los Pasos 1-5 y sustituyendo 4-metilbenzaldehído por benzaldehído en el paso 1 para proporcionar el producto deseado, compuesto 255a, como un sólido blanquecino.

30

Paso 2. (2E)-3-(2-bromo-4-hidroxifenilo)prop-2-enoato de etilo, 255b**[0980]**

35

40



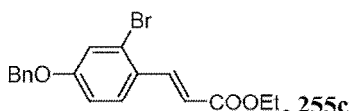
[0981] En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se colocó 2-bromo-4-hidroxibenzaldehído (2,0 g, 9,95 mmol, 1,00 equiv), acetato de etilo (trifenilfosforanilideno) (5,22 g, 14,98 mmol, 1,51 equiv), Tol (50 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 90°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 2,2 g (77%) de (2E)-3-(2-bromo-4-hidroxifenilo)prop-2-enoato de etilo como un sólido blanco.

45

50

Paso 3. (2E)-3-[4-(benciloxi)-2-bromofenilo]prop-2-enoato de etilo, 255c**[0982]**

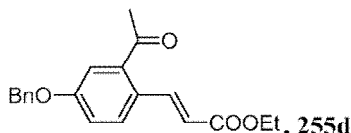
55



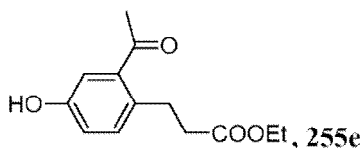
60

65

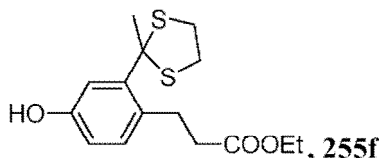
[0983] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó (2E)-3-(2-bromo-4-hidroxifenilo)prop-2-enoato de etilo (1,0 g, 3,69 mmol, 1,00 equiv), CH₃CN (20 mL), carbonato de potasio (1,027 g, 7,43 mmol, 2,01 equiv). Esto fue seguido por la adición de BnBr (660 mg, 3,86 mmol, 1,05 equiv) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 15°C. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2). Los sólidos se eliminaron por filtración. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (20:80). Esto dio como resultado 1,32 g (94%) de (2E)-3-[4-(benciloxi)-2-bromofenilo]prop-2-enoato de etilo como un sólido amarillo claro.

Paso 4. Etilo (2E)-3-[2-acetilo-4-(benciloxi)fenilo]prop-2-enoato, 255d**[0984]**

[0985] En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2E)-3-[4-(benciloxi)-2-bromofenilo]prop-2-enoato de etilo (950 mg), 2,63 mmol, 1,00 equiv), tributilo(1-etoxietileno)estannano (1,434 g, 3,97 mmol, 1,51 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (184,8 mg, 0,26 mmol, 0,1 equiv), N,N-dimetilformamida (15 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 90°C en un baño de aceite. La mezcla se enfrió a 0°C antes de añadir cuidadosamente cloruro de hidrógeno 2N (10 mL) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 1,0 h adicionales a 15°C. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:4). La solución se diluyó con 10 mL de H₂O. La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Los extractos combinados se lavaron con 1x20 mL de agua y 1x20 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 800 mg (89%) de (2E)-3-[2-acetilo-4-(benciloxi)fenilo]prop-2-enoato de etilo como aceite amarillo claro.

Paso 5. 3-(2-acetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo, 255e**[0986]**

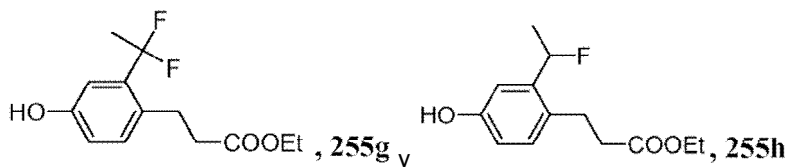
[0987] En un matraz de fondo redondo de 250-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (2E)-3-[2-acetilo-4-(benciloxi)fenilo]prop-2-enoato de etilo (1,09 g, 3,36 mmol, 1,00 equiv), acetato de etilo (30 mL), Paladio sobre carbono (700 mg), se introdujo hidrógeno por última vez. La solución resultante se agitó durante la noche a 15°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y la mezcla resultante se concentró a presión reducida para dar 0,8 g (96%) de 3-(2-acetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₃H₁₆O₄, 235,1 (M-H), encontrado 235,1.

Paso 6. Etilo 3-[4-hidroxi-2-(2-metilo-1,3-ditiolan-2-ilo)fenilo]propanoato, 255f**[0988]**

[0989] En un matraz de fondo redondo de 100-mL, se colocó 3-(2-acetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo (200 mg, 0,85 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 mL), etano-1,2-ditioil (398 mg, 4,23 mmol, 5,00 equiv), BF₃/Et₂O (597 mg, 4,23 mmol, 5,00 equiv), AcOH (542 mg, 9,03 mmol, 8,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 150 mg (57%) de 3-[4-hidroxi-2-(2-metilo-1,3-ditioil-2-ilo)fenilo]propanoato de etilo como un aceite amarillo claro.

Paso 7. 3-[2-(1,1-difluoroetilo)-4-hidroxifenilo]propanoato de etilo (255 g) y 3-[2-(1-fluoroetilo)-4-hidroxifenilo]propanoato de etilo (255 h)**[0990]**

5



10

15

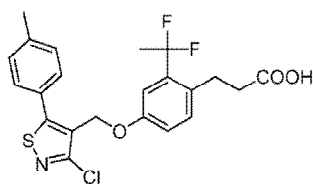
20

[0991] En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó NIS (432 mg, 1,92 mmol, 4,00 equiv), diclorometano (5 mL), 3-[4-hidroxi-2-(2-metilo-1,3-ditiolano-2-ilo)fenilo]propanoato de etilo (150 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv). Se añadió HF/Py (70%) (86 mg, 0,97 mmol, 2,00 equiv) gota a gota a -78°C . La solución resultante se agitó durante 2 h a -78°C . El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 50 mg (21%) de una mezcla de 3-[2-(1,1-difluoroetilo)-4-hidroxifenilo]propanoato de etilo (255 g) y 3-[2-(1-fluoroetilo)-4-etilo-hidroxifenilo]propanoato (255h) como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{O}_3$, 257,1 (M-H), encontrado 257,1. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FO}_3$, 239,1 (M-H), encontrado 239,1.

Paso 8. Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(1,1-difluoroetilo)fenilo)propanoico, Cpd 278

25 **[0992]**

30



Cpd 278

35

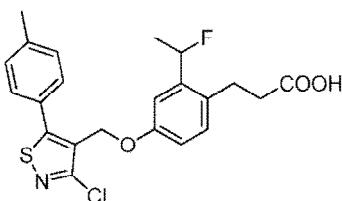
y

40

Ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(1-fluoroetilo)fenilo)propanoico, Cpd 279

40 **[0993]**

45



Cpd 279

50

55

[0994] Los dos compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los pasos 6 a 7, acoplando [3-cloro-5-(4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol con una mezcla de 3-[2-(1,1-difluoroetilo)-4-hidroxifenilo]propanoato de etilo (**255g**) y 3-[2-(1-fluoroetilo)-4-hidroxifenilo]propanoato de etilo (255h). Tras la hidrólisis y purificación, los productos deseados se aislaron cada uno como un sólido blanquecino.

60

[0995] Cpd 278, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(1,1-difluoroetilo)fenilo)propanoico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,00-7,06 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,04 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,95 (t, J = 18,3 Hz, 2H). ^{19}F RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : -85,03. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{NO}_3\text{S}$, 450,1 (M-H), encontrado 449,9.

65

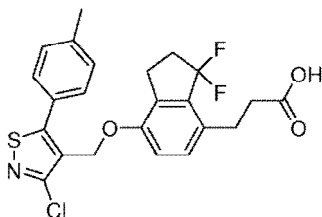
[0996] Cpd 279, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(1-fluoroetilo)fenilo)propanoico: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,89 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,78-6,00 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H),

1,55-1,65 (m, 3H). ^{19}F RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : -168,64. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClFNO}_3\text{S}$, 432,1 (M-H), encontrado 431,9.

Ejemplo 256

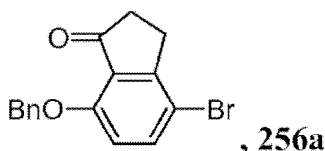
Ácido 3-(7-((3-cloro-5-(p-tolilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoico, Cpd 277

[0997]



Paso 1: 7-(benciloxi)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona, 256a

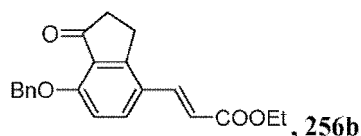
[0998]



[0999] En un matraz de fondo redondo de 250-mL, se colocó 4-bromo-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona (1,5 g, 6,61 mmol, 1,00 equiv), CH_3CN (30 ml) y carbonato de potasio (1,83 g, 13,24 mmol, 2,00 equivalentes). Se añadió BnBr (1,18 g, 6,90 mmol, 1,04 equiv) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 h a 60°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:4). Los sólidos se eliminaron por filtración. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 2,1 g (95%) de 7-(benciloxi)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona como un sólido amarillo.

Paso 2. (2E)-3-[7-(benciloxi)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo]prop-2-enoato de etilo, 256b

[1000]

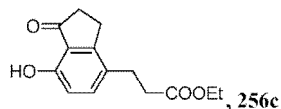


[1001] En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 7-(benciloxi)-4-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno-1-ona (520 mg), 1,64 mmol, 1,00 equiv), prop-2-enoato de etilo (825 mg, 8,24 mmol, 5,03 equiv), PdCl_2 (58 mg, 0,33 mmol, 0,200 equiv), DIEA (1,06 g, 8,20 mmol, 5,00 equiv), (o-Tol) $_3\text{P}$ (201 mg, 0,66 mmol, 0,400 equiv), N,N-dimetilformamida (15 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 90°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2). La solución resultante se diluyó con 20 mL de H_2O . La solución resultante se extrajo con 3x15 mL de acetato de etilo y los extractos orgánicos se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x15 mL de agua y 1x15 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Esto dio como resultado 500 mg (86%) de (2E)-3-[7-(benciloxi)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo]prop-2-enoato de etilo como un rojo sólido.

Paso 3. 3-(7-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo, 256c

[1002]

5



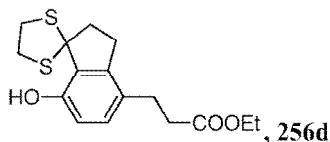
10 **[1003]** En un matraz de fondo redondo de 50-mL se colocó (2E)-3-[7-(benciloxi)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo]prop-2-enoato de etilo (500 mg, 1,49 mmol, 1,00 equiv), acetato de etilo (10 mL), Paladio sobre carbono (250 mg) e hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 15°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Los sólidos se eliminaron por filtración, el filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. Esto dio como resultado 350 mg (90%) de 3-(7-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₄H₁₆O₄, 247,1 (M-H), encontrado 247,1.

15

Paso 4. 3-[7-hidroxi-1-espiro [1,3-ditiolano]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo]propanoato de etilo, 256d

20 **[1004]**

20



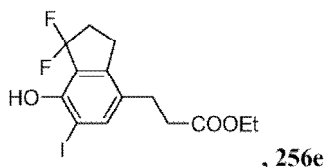
25

30 **[1005]** En un matraz de fondo redondo de 100-mL se colocó 3-(7-hidroxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo (100 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (5 mL), etano-1,2-ditioil (189 mg, 2,01 mmol, 5,00 equiv), BF₃.Et₂O (284 mg, 2,01 mmol, 5,00 equiv), AcOH (258 mg, 4,30 mmol, 8,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25°C. El progreso de la reacción se controló por TLC (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:2). La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2). Esto dio como resultado 90 mg (69%) de 3-[7-hidroxi-1-espiro[1,3-ditiolano]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo]propanoato de etilo como un sólido blanquecino.

35 **Paso 5. 3-(1,1-difluoro-7-hidroxi-6-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo, 256e**

40 **[1006]**

40



45

50 **[1007]** En un matraz de fondo redondo de 100-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó NIS (222 mg, 0,99 mmol, 4,00 equiv), diclorometano (5 mL), 3-[7-hidroxi-1-espiro [1,3-ditiolano]-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo]propanoato de etilo (80 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv). Se añadió HF/Py (70%) (44 mg, 2,00 equiv) gota a gota a -20°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a -20°C. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La reacción se detuvo luego mediante la adición de 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de diclorometano y los extractos orgánicos se combinaron. Los extractos combinados se lavaron con 1x50 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 80 mg (82%) de 3-(1,1-difluoro-7-hidroxi-6-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo como un aceite amarillo claro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₄H₁₅F₂O₃, 395,0 (M-H), encontrado 395,0.

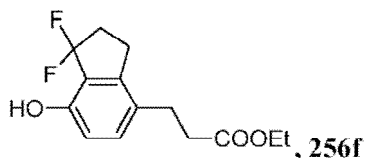
55

Paso 6. 3-(1,1-difluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo, 256f

60 **[1008]**

65

5



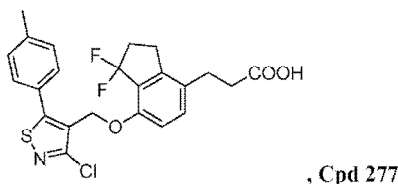
10 **[1009]** En un matraz de fondo redondo de 50-mL se colocó 3-(1,1-difluoro-7-hidroxi-6-yodo-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato de etilo (80 mg), 0,20 mmol, 1,00 equiv), acetato de etilo (3 mL), paladio sobre carbono (80 mg) e hidrógeno se introdujeron en último lugar. La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar 40 mg (73%) de 3-(1,1-difluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo)propanoato de etilo como un aceite incoloro. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₄H₁₆F₂O₃, 269,1 (M-H), encontrado 269,1.

15

Paso 7. Ácido 3-(7-[[3-cloro-5-(4-metilfenilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-1,1-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-ilo)propolarico, Cpd 277

20 **[1010]**

25



30

35 **[1011]** El compuesto del título 277 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la Ejemplo 127, siguiendo los pasos 6-7, acoplado (3-cloro-5-(p-tolilo)isotiazol-4-ilo)metanol con etilo 3-(1,1-difluoro-7-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoato. Tras la hidrólisis, se obtuvo el compuesto 277 como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,06 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,40-2,67 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). ¹⁹F RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: - 84.86. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₃H₂₀ClF₂NO₃S, 462,1 (M-H), encontrado 462,0.

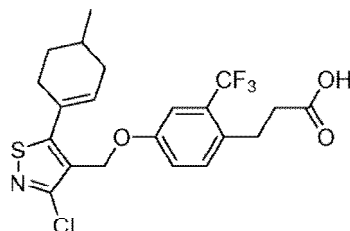
35

Ejemplo 257

40 **Acido 3-(4-((3-cloro-5-(4-metilciclohex-1-en-1-ilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(trifluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 276**

45 **[1012]**

45



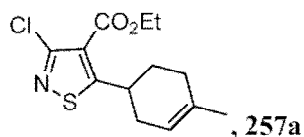
50

55

Paso 1: 3-cloro-5-(4-metilciclohex-1-en-1-ilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo, 257a

60 **[1013]**

60

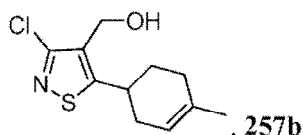


65

[1014] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se colocó 3,5-dicloro-1,2-tiazol-4-carboxilato de etilo (150 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv), ácido (4-metilciclohex-1-en-1-ilo)borónico (103 mg, 0,74 mmol, 1,11 equiv), Pd(PPh₃)₄ (38 mg, 0,03 mmol, 0,05 equiv), K₃PO₄ (368 mg, 1,73 mmol, 2,61 equiv), dioxano (3 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a 90°C en un baño de aceite. Los sólidos se eliminaron por filtración. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:98) para proporcionar 120 mg (63%) de 3-cloro-5-(4-metilciclohex-1-en-1-ilo) de etilo)-1,2-tiazol-4-carboxilato como un aceite incoloro.

Paso 2: (3-cloro-5-(4-metilciclohex-3-en-1-ilo)isotiazol-4-ilo)metanol, 257b

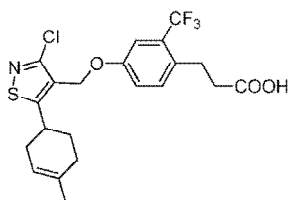
[1015]



[1016] En un matraz de fondo redondo de 25-mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-cloro-5-(4-metilciclohex-1-en-1-ilo)-1,2-tiazol de etilo-4-carboxilato (150 mg, 0,52 mmol, 1,00 equiv), tolueno (3 mL). Se añadió DIBAL-H (0,926 mL) gota a gota a -78°C con agitación. La solución resultante se dejó calentar a 20°C y luego se agitó durante 1 h. La reacción se sofocó luego mediante la adición de MeOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (20:80), para proporcionar 45 mg (35%) de [3-cloro-5-(4-metilciclohex-1-en-1-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un aceite incoloro.

Paso Ácido 3.4.3-(4-[[3-cloro-5-(4-metilciclohex-1-en-1-ilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometil)fenilo)propóico, Cpd 276

[1017]

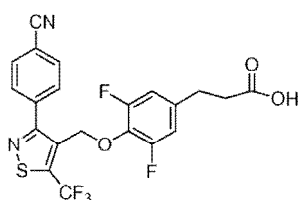


[1018] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 127, siguiendo los pasos 6-7, mediante la conversión de (3-cloro-5-(4-metilciclohex-3-en-1-ilo)isotiazol-4-ilo)metanol al mesilato correspondiente y acoplamiento con 3-(4-hidroxi-2-trifluorometilfenilo)propanoato de etilo. Tras la hidrólisis, se obtuvo el compuesto 276 como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,24-7,30 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,42 - 2,65 (m, 3H), 1,71 - 1,87 (m, 3H), 1,26 - 1,42 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: -60,07. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₇H₂₁ClF₃NO₃S, 458,1 (M-H), encontrado 458,2.

Ejemplo 258

Ácido 3-(4-((3-(4-cianofenilo)-5-(trifluorometil)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 261

[1019]

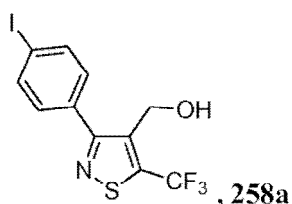


Paso 1. 3-(4-yodofenilo)-5-(trifluorometil)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol, 258a

[1020]

5

10



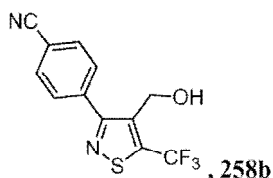
[1021] El compuesto **258a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-yodobenzamida, siguiendo los pasos 1-3, para proporcionar [3-(4-yodofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol como un sólido blanco.

Paso 2: 4-[4-(hidroximetilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-3-ilo]benzonitrilo, 258b

[1022]

25

30



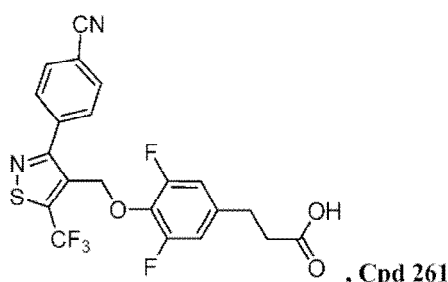
[1023] En un matraz de fondo redondo de 50-mL se colocó [3-(4-yodofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metanol (148 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (5 mL), CuCN (52 mg). La solución resultante se agitó durante la noche a 130°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 15 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 5x10 mL de solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (17:83), para proporcionar 68 mg (62%) de 4-[4-(hidroximetilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-3-ilo]benzonitrilo como un sólido blanco.

Paso 3. Acido 3-(4-[[3-(4-cianofenilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 261

[1024]

45

50



55

[1025] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-[4-(hidroximetilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-3-ilo]benzonitrilo, siguiendo los pasos 4-6, y uso de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-propanoato de etilo. Tras la hidrólisis, se obtuvo el compuesto deseado 261 como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: -56,54, -77,52, -129,65. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₃F₅N₂O₃S, 467,0 (M-H), encontrado 466,9.

60

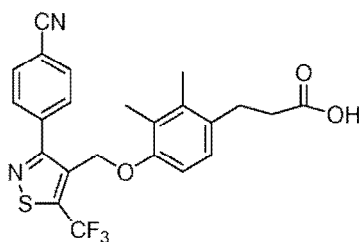
Ejemplo 259

Ácido 3-(4-((3-(4-cianofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 264

65

[1026]

5



10

15 **[1027]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 4-[4-(hidroximetilo)-5-(trifluorometilo)-1,2-tiazol-3-ilo]benzonitrilo, siguiendo los pasos 4-6 y acoplamiento con 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)-propanoato de etilo. Tras la hidrólisis, se obtuvo el compuesto **264** como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,96 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 3H). ^{19}F RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : -55,39. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 459,0 (M-H), encontrado 459,0.

20

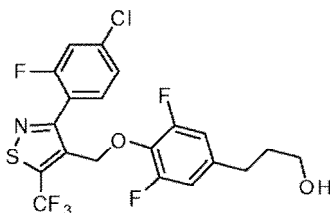
Ejemplo 260

25 **3-(4-((3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 262**

25

[1028]

30



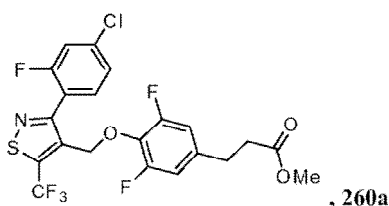
35

40 **Paso 1. 3-(4-((3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de metilo, 260a**

40

[1029]

45



50

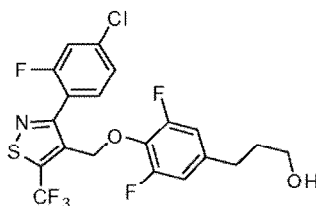
55 **[1030]** Ácido 3-(4-((3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico (Cpd 74, Ejemplo 7 ; 2 g, 4,04 mmol) en una solución 1 M de HCl/MeOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó y se filtró. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con 10% de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite transparente. Durante el almacenamiento a temperatura ambiente, el compuesto se solidificó en un sólido blanco (1,86 g, 90%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,25 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H).

60

Paso 2. 3-(4-((3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol, Cpd 262

65 [1031]

5



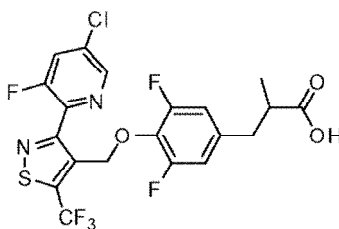
10 **[1032]** Al metilo 3-(4-((3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato (350 mg), 0,668 mmol) en THF (2 mL) a 0°C se añadió gota a gota LAH (1,0 N en THF, 0,824 ml, 0,824 mmol) durante 30 min. La reacción se inactivó con 0,5 mL de MeOH y luego se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó y se concentró. El material bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/heptanos para dar el producto como un sólido incoloro (300 mg, 90%).
 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,58 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,26 (m, J = 7,5 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,68 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,82 (m, J = 7,0 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₄ClF₆NO₂S, 482,0 (M+H), encontrado 481,9.

20 Ejemplo 261

Ácido 3-(4-((3-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 265

25

[1033]



30

35

[1034] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-3-fluoropicolinamida, siguiendo los pasos 1 a 6 y sustituyendo el 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo para 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo en el paso 5. Tras la hidrólisis, se proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,88 (m, J = 7,0 Hz, 1H), 2,70 (m, J = 6,5 Hz, 1H), 2,61 (m, J = 7,2 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₃ClF₆N₂O₃S, 511,0 (M+H), encontrado 510,9.

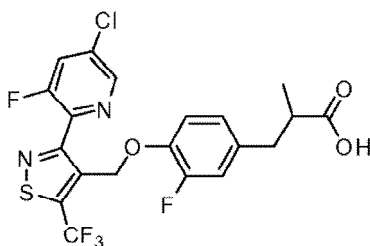
40

45 Ejemplo 262

Ácido 3-(4-((3-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3-fluorofenilo)-2-metilpropanoico, Cpd 266

50

[1035]



55

60

[1036] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-3-fluoropicolinamida, siguiendo los pasos 1 a 6, y sustituyendo 3-(3-fluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato de etilo para 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo en el paso 5. Tras la hidrólisis, se proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,5 Hz, 1H),

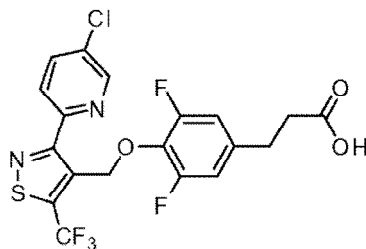
65

6,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,72 (m, J = 7,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,98 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 2,72 (m, J = 6,0 Hz, 1H), 2,61 (m, J = 7,0 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₄ClF₅N₂O₃S, 493,0 (M+H), encontrado 492,9.

5 Ejemplo 263

Ácido 3-(4-((3-(5-cloropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 270

10 **[1037]**

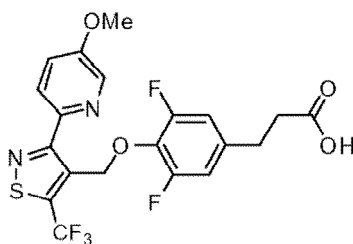


25 **[1038]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-cloropicolinamida, siguiendo los pasos 1 a 6, y sustituyendo el 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo por 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo en el paso 5. Tras la hidrólisis, se proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,44 (s, 1H), 7,90 - 7,99 (m, 2H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,76 (s, 2H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₁₉H₁₂ClF₅N₂O₃S, 479,0 (M+H), encontrado 479,0.

30 Ejemplo 264

Ácido 3-(4-((3-(5-metoxipiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 271

35 **[1039]**



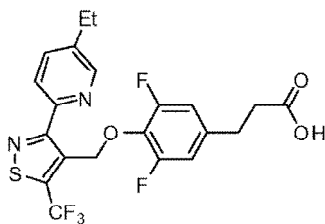
50 **[1040]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-metoxipiridinamida, siguiendo los pasos 1 a 6, y subsumiendo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo para 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo en el paso 5. Tras la hidrólisis, se proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,76 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,81 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₀H₁₅F₅N₂O₄S, 475,1 (M+H), encontrado 475,1.

55 Ejemplo 265

Ácido 3-(4-((3-(5-etilpiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoico, Cpd 273

60 **[1041]**

65

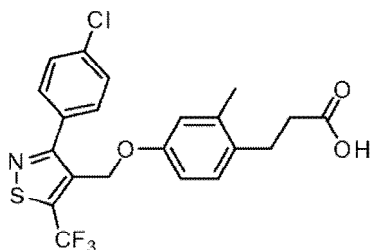


[1042] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-etilpicolinamida, siguiendo los pasos 1-6, y sustituyendo el 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo para 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo en el paso 5. Tras la hidrólisis, se proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,39 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 5,72 (s, 2H), 2,74-2,82 (m, 4H), 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 473,1 ($\text{M}+\text{H}-0,5\text{CF}_3\text{COOH}$), encontrado 472,9.

Ejemplo 266

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-metilfenilo)propanoico, Cpd 275

[1043]

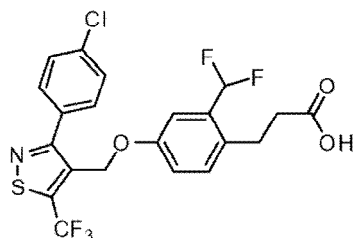


[1044] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, siguiendo los pasos 1 a 6, y sustituyendo 3-(2-metilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo por 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo en el paso 5. Tras la hidrólisis, se proporcionó el producto deseado como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,13 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$, 454,1 ($\text{M}-\text{H}$), encontrado 454,1.

Ejemplo 267

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(difluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 274

[1045]

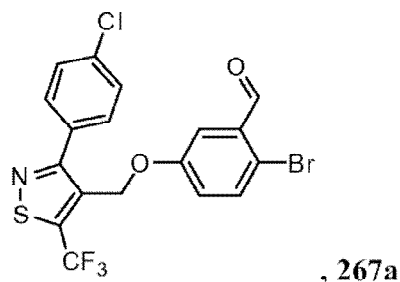


Paso 1: 2-Bromo-5-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)benzaldehído, 267a

[1046]

5

10



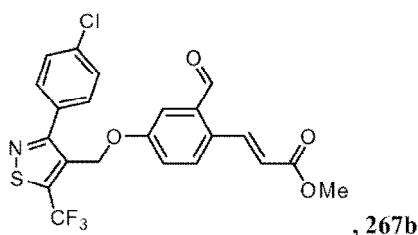
15 **[1047]** El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 siguiendo los Pasos 1-5, y sustituyendo el 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído por el 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo en el paso 5 para proporcionar el compuesto 267a como un sólido blanquecino.

20 **Paso 2: (E)-metilo 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-formilfenilo)acrilato, 267b**

[1048]

25

30



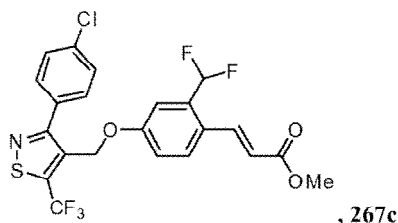
35 **[1049]** 2-Bromo-5-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)benzaldehído (300 mg, 0,63 mmol), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina) paladio (35 mg, 0,045 mmol), carbonato de potasio (174 mg, 1,26 mmol) en DMF (2 mL) se purgó a presión reducida y se relleno con gas argón. Se añadió acrilato de metilo (0,114 ml, 1,26 mmol) y se calentó a 105°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se lavó con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron, y el filtrado se concentró a continuación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en una columna de 50 g de gel de sílice, eluyendo con 0-20% de acetato de etilo/heptanos, para dar el compuesto 267b como un sólido amarillo (125 mg, 41% de rendimiento).

45 **Paso 3: (E)-3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(difluorometilo)fenilo)acrilato de metilo, 267c**

[1050]

50

55



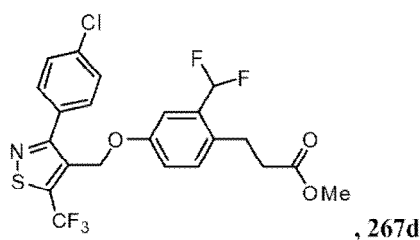
60 **[1051]** (E) 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-formilfenilo)acrilato de metilo (60 mg, 0,125 mmol) en DCM (2 mL) se trató con DAST (31 ml, 0,25 mmol) a -78°C durante 30 minutos y luego se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con 10% de acetato de etilo/heptanos, para dar el compuesto 267c en forma de un aceite incoloro (55 mg, 88% de rendimiento).

65 **Paso 4: 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(difluorometilo)fenilo)propanoato de metilo, 267d**

[1052]

5

10



15

20

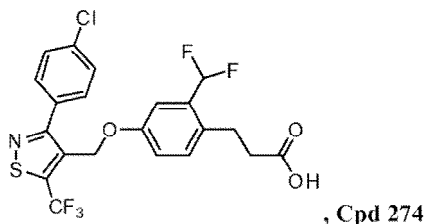
[1053] (E)-3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(difluorometilo)fenilo)acrilato de metilo (55 mg), 0,109 mmol) en un sistema de disolvente mixto (MeOH (2 mL), agua (0,5 ml)) se trató con borohidruro sódico (8,2 mg, 0,218 mmol) y cloruro de níquel (1,5 mg, 0,011 mmol) durante 10 minutos. El disolvente se eliminó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se secó, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se concentró y se purificó por HPLC preparativa, eluyendo con 20-80% de acetonitrilo en agua (0,5% de TFA) para dar el compuesto 267d como un sólido blanco (30 mg, 54% de rendimiento).

Paso 5: Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(difluorometilo)fenilo)propanoico, Cpd 274

25

[1054]

30



35

40

[1055] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, siguiendo los pasos 1 a 6, por hidrólisis de 3-(4-((3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2-(difluorometilo)fenilo)propanoato de metilo para proporcionar el compuesto 274 como un sólido blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (m, J = 7,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,52 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,05 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,5 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: -55,5, -111,7. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para C₂₁H₁₅ClF₅NO₃S, 492,0 (M+H), encontrado 491,9.

45

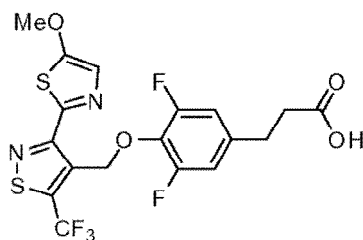
Ejemplo 268

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-(5-metoxitiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 267

50

[1056]

55



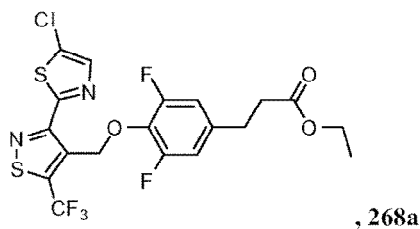
60

Paso 1: 3-(4-((3-(5-clorotiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo, 268a

65

[1057]

5



10

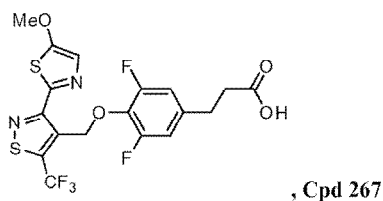
15

[1058] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-tiazol-2-carboxamida, siguiendo los pasos 1-5, y sustituyendo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo de 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo en el paso 5 para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro.

Paso 2: **Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-(5-metoxitiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 267**

20 **[1059]**

25



30

35

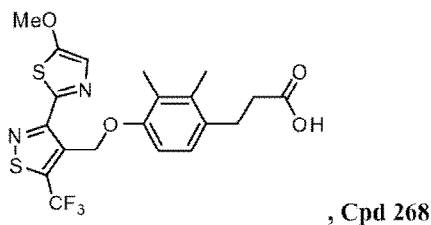
[1060] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso 6, mediante hidrólisis de 3-(4-((3-(5-clorotiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato de etilo en MeOH en lugar de THF para proporcionar el compuesto 267 como un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,62 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 481,0 (M+H), encontrado 481,0.

Ejemplo 269

40 **Ácido 3-(4-((3-(5-metoxitiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 268** y **ácido 3-(4-Ácido ((3-(5-clorotiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico, Cpd 269**

45 **[1061]**

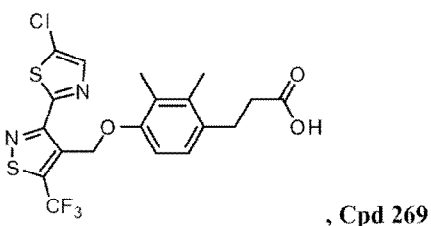
50



55

y

60



65

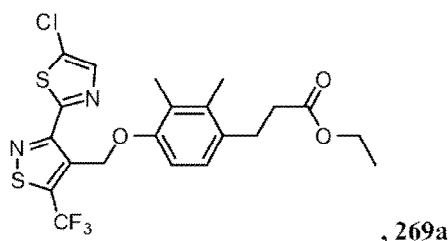
Paso 1: 3-(4-((3-(5-clorotiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo, 269a

[1062]

5

10

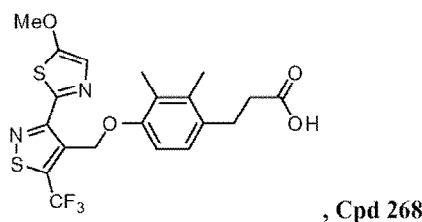
15



[1063] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de 5-cloro-tiazol-2-carboxamida, siguiendo los pasos 1-5 y sustituyendo el 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo por el 3-(4-hidroxi-2,3-difluorofenilo)propanoato de etilo en el paso 5 para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro. **Paso 2: Ácido 3-(4-((3-(5-metoxitiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico (Cpd 268) y ácido 3-(4-((3-(5-clorotiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico (Cpd 269)**

25

30

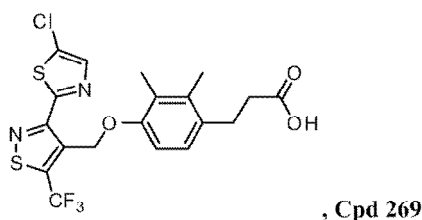


y

35

40

45



[1064] Los compuestos del título se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso 6, por hidrólisis de 3-(4-((3-(5-clorotiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en Me-OH en lugar de THF para proporcionar los productos como sólidos blanquecinos después de la purificación.

50

Cpd 268: Ácido 3-(4-((3-(5-metoxitiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,41 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,98 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 473,1 (M+H), encontrado 473,0.

55

Cpd 269: Ácido 3-(4-((3-(5-clorotiazol-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo)metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propanoico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,81 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$, 477,0 (M+H), encontrado 476,9.

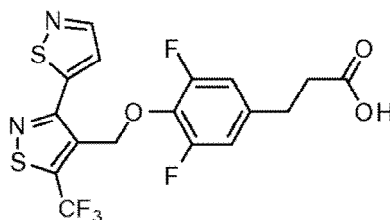
60

Ejemplo 270

Acido 3-(3,5-difluoro-4-((5-(trifluorometilo)-[3,5'-biisotiazol]-4-ilo)metoxi)fenilo)propanoico, Cpd 272

65

[1065]



[1066] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 a partir de isotiazol-5-carboxamida, siguiendo los pasos 1 a 6 y sustituyendo el 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de etilo por (4-hidroxi-2,3-dimetilfenilo)propanoato de etilo en el paso 5. Tras la hidrólisis, el producto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,61 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : -56,01, -130,04. Espectro de masas (ESI, m/z): Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$, 451,0 (M+H), encontrado 451,0.

Ejemplos Biológicos

Ensayos in vitro

Ejemplo Biológico 1

Ensayo humano GPR120 DiscoverX PathHunter Beta-Arrestina

Principio del ensayo:

[1067] La unión de un agonista (ácidos grasos de cadena media/larga o agonistas de molécula pequeña) al receptor GPR120 acoplado a proteína G activa la fosfolipasa C, lo que lleva a la liberación de Ca^{+2} intracelular a través de la generación de inositol 1,4,5-trisfosfato (InsP3 o IP3). La activación de GPR120 también puede desencadenar la señalización intracelular mediante el reclutamiento de Arrestina Beta. En el presente método, se monitoriza la activación inducida por agonista del receptor GPR120 humano mediante el uso de PathHunter CHO-K1 GPR120 Beta-Arrestin Cell Line diseñado por DiscoverX, como se detalla a continuación. Las líneas celulares están diseñadas para coexpresar tanto las proteínas de fusión Beta-Arrestin etiquetadas con el marcador de ProLink/Enzyme Donor (PK) y el Activador de Enzima (EA). Tras la estimulación/activación del receptor GPR120, la porción Beta-Arrestin marcada con EA se transloca al receptor etiquetado, donde los dos fragmentos de la enzima se ponen en proximidad cercana.

[1068] En estas condiciones, estos fragmentos pueden interactuar y formar un complejo de enzima Beta-gal activo a través de la Complementación de Fragmentos de Enzimas (EFC). Este complejo Beta-gal activo puede hidrolizar enzimáticamente el sustrato para producir una señal de luz detectable; por lo tanto, la activación en función de la concentración de agonista se puede expresar como un valor de CE_{50} para determinar las actividades compuestas relativas. Por lo tanto, este ensayo in vitro permite evaluar la actividad del agonista compuesto del GPR120.

Procedimiento β -arrestina A:

[1069] En el procedimiento β -arrestina A, la célula utilizada fue PathHunter CHO-K1 GPR120 β -Arrestin Cell Line, expresando la forma larga de GPR120 humano (número de acceso Genbank NM_181745), con 3000 células por pocillo.

Procedimiento β -arrestin B:

[1070] En el procedimiento β -arrestina B, las células utilizadas fueron PathHunter CHO-K1 GPR120S β -Arrestin Cell Line, expresando la forma abreviada del receptor GPR120 (número de acceso NM_181745), con 5000 células/pocillo.

Procedimiento de ensayo:

[1071] Las células β -Arrestina CHO-K1 GPR120 seleccionadas se cultivaron en medio F12 de Ham suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS), 1% de glutamina, 1x p/s, 800 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de G418 y 300 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de higromicina B (para la selección). Las reservas celulares se mantuvieron y crecieron en un estado subconfluyente usando procedimientos de cultivo celular estándar. El día antes del experimento, las células se recogieron con tampón de disociación celular no enzimática y se resuspendieron en medio de crecimiento completo a la concentración deseada. A continuación, se sembró una placa Corning 384 con el número adecuado de células en un volumen de 25 μL por pocillo. Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37°C .

[1072] El día del experimento, se preparó el tampón de ensayo que contenía (a) HBSS con Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺, (b) HEPES 20 mM y (c) estabilizador de BSA al 0,1% (pH 7,4). El medio de crecimiento se eliminó suavemente de las placas de células y se añadieron 20 µL de tampón de ensayo a cada pocillo. La placa se incubó a 37°C durante 60 minutos. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en tampón de ensayo a las concentraciones deseadas (más particularmente a una o más de las siguientes concentraciones de µM: 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,5625, 0,78125, 0,390625, 0,1953125, 0,09765625, 0,048828125, 0,024414063, 0,012207031). Luego se agregaron cinco µL de dilución del compuesto a cada pocillo y la placa se incubó a 37°C durante 90 minutos. Los reactivos de detección se prepararon de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se añadieron doce µL de los reactivos de detección a cada pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

[1073] Las placas se leyeron en un instrumento EnVision, usando nombre de protocolo: Luminiscencia, Tipo de placa: 384 Costar, Altura de medición: 3 mm, Tiempo de medición: 1 s, Apertura: 384 Apertura de placa. El % de actividad relativo al control positivo se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\%Actividad = \frac{\text{Recuento}_{\text{compuesto}} - \text{Recuento}_{\text{vehículo}}}{\text{Recuento}_{\text{control positivo}} - \text{Recuento}_{\text{vehículo}}} \times 100\%$$

[1074] Los valores del % de actividad se representaron frente a la concentración del compuesto de prueba y se ajustaron a una curva dosis-respuesta sigmoideal con una pendiente Hill = 1 (valor fijo) usando regresión no lineal con GraphPad Prism 5.0 para calcular los valores CE₅₀. La ecuación de ajuste fue: $Y = \text{abajo} + (\text{arriba} - \text{abajo}) / (1 + 10^{-(\text{LogCE}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$, donde X es el logaritmo de la concentración e Y es la respuesta. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo Biológico 2

Ensayo in vitro: GPR120 humano en ensayo de flujo de calcio

Principio de ensayo

[1075] Este ensayo in vitro sirve para evaluar la actividad agonista del compuesto de prueba frente a la variante de empalme corto (SVS con número de acceso NM_001195755.1 confirmado por datos de secuenciación) del receptor GPR120. La variante de empalme humano corto n° 2 (NM_001195755.1) falta un exón de codificación en marco en comparación con la variante 1 (la variante de empalme humano largo NM_181745.3), dando como resultado una isoforma más corta (GPR120-S) que carece de un segmento de proteína de 16 aa en comparación con la isoforma GPR120-L. La plataforma de ensayo utiliza células HEK-293 transfectadas de forma estable para expresar la forma corta GPR120 humana. Estas células se cargan primero con el tinte sensible a Ca⁺², Fluo-4 NW. Tras la estimulación, el Ca⁺² liberado intracelularmente puede unirse al colorante y alterar su intensidad de fluorescencia. Este aumento en la señal de fluorescencia, y por lo tanto el flujo en [Ca⁺²] intracelular, se detecta y se cuantifica mediante imágenes de fluorescencia usando un lector FLIPR. El efecto del agonista se mide como una función de concentración y se usa para calcular un CE₅₀ basado en una curva de respuesta.

Procedimiento Calcio A:

[1076] En este procedimiento se emplearon 2500 células/pocillo.

Procedimiento Calcio B:

[1077] En este procedimiento se emplearon 4200 células/pocillo.

Procedimiento de ensayo:

[1078] Se colocó un clon GPR120 humano (número de acceso Genbank NM_001195755.1) en el vector de expresión de mamífero pcDNA3.1 que porta el gen de resistencia a la neomicina. Se generó una célula estable de mamífero colocando el clon anterior en un fondo HEK293. Las células clonales que respondían a los ácidos grasos de cadena larga tenían niveles de expresión de GPR120 confirmados por RT-qPCR. Se cultivaron células HEK-GPR120 humanas en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)/medio F12 suplementado con 10% de suero bovino fetal (SBF), 1% de L-glutamina y 1% de penicilina/estreptomina y 0,5 mg/ml de G-418. Las células se dividieron 2 veces por semana para mantener las células en el crecimiento de la fase logarítmica.

[1079] En preparación para el ensayo, células HEK transfectadas establemente con GPR120 humano (células 2,5K por pocillo en 25µL de medio de crecimiento) se sembraron en placas de 384 pocillos y luego se incubaron durante la noche (37°C, 5% de CO₂). Al día siguiente, los medios se cambiaron a 20 µL de tampón de ensayo y la célula se interrumpió durante 1 hora a 37°C. La solución de carga de tinte (tinte 2X) se preparó usando 10 mL de tampón de

ES 2 673 578 T3

5 ensayo, 100 µL de probenecida 250 mM, 1 botella de Componente A y 20 µl de tinte en DMSO. Luego se añadieron 20 µL del tampón de carga de tinte 2X a cada pocillo. Las placas se incubaron a 37°C durante 30 minutos, luego a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales, antes de realizar el ensayo con FLIPR. Los compuestos de ensayo se prepararon en tampón de ensayo (2 uL de cpd + 198 uL de tampón de ensayo, DMSO final en placa de ensayo es 0,2%) a la concentración deseada, más particularmente a 100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125, 1,562, 0,781, 0,391, 0,195, 0,098, 0,049, 0,024 y 0,012 mM.

10 **[1080]** El ensayo se realizó en un lector de placas FLIPR usando los siguientes parámetros. La línea de base se leyó durante 10 segundos a intervalos de 1 segundo. El programa se estableció para transferir 10 µL de ligando de la placa de compuesto a la placa de la célula después de la lectura de referencia. La aspiración se ejecutó a: velocidad de 10 µL/s, altura de 4,6 µL; La dispensación se ejecutó a: velocidad de 30 µL/s, altura de 45 µL. Después de la adición del compuesto, cada pocillo se leyó durante 300 segundos, con mediciones recogidas a intervalos de 1 segundo.

15 **[1081]** Los datos cinéticos del FLIPR se basaron en una ventana de 5 minutos para la recopilación de datos. La fluorescencia de cada pocillo de muestra se usó para cálculos individuales de un valor de RFU normalizado, que se definió como la respuesta máxima menos la respuesta mínima. La lectura de fluorescencia normalizada (RFU) se calculó de la siguiente manera:

$$20 \text{ RFU} = F_{\text{max}} - F_{\text{min}}$$

25 Los datos se ajustaron a una curva dosis-respuesta sigmoidea con una pendiente de Hill variable (<2) mediante regresión no lineal con GraphPad Prism 5.0 para calcular los valores de CE₅₀. La ecuación de ajuste fue: $Y = \text{abajo} + (\text{arriba-abajo}) / (1 + 10^{((\text{LogCE}_{50} - X) * \text{Pendiente Hill})})$, donde X es el logaritmo de la concentración e Y es la respuesta. Los datos resultantes se muestran en la Tabla 1.

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1.				
Cpd	hGPR120[®]-arrestin A CE50 (µM)	hGPR120[®]-arrestin B CE50 (µM)	GPR120 Ca²⁺ Ensayo A CE50 (µM)	GPR120 Ca²⁺ Ensayo B CE50 (µM)
1	0,218	0,205	0,024	
2	0,097	0,068	0,030	
3		0,083	0,049	
4	0,261		0,059	
5	0,191		0,061	
6			0,090	
7	0,209		0,101	
8	0,167		0,114	
9	0,203		0,117	
10			0,123	
11	0,222		0,126	
12	0,125		0,135	
13	0,498		0,163	
14	0,265		0,163	
15			0,266	
16		1,513	0,382	
17			0,406	
18			0,518	
19	0,108		0,634	
20	0,168		0,657	
21			0,788	
22			0,924	
28	0,186			
29	0,243			
31	0,503		0,046	
32	0,031		0,048	
33	0,431	0,322	0,050	
34	0,208		0,065	
35	0,270		0,070	
36			0,090	

ES 2 673 578 T3

(continúa)

37	0,057	0,022	0,094	
38	0,071		0,101	
39			0,128	
40	0,650		0,129	
41	0,711		0,142	
42	0,445		0,143	
43	0,591		0,147	
44	0,456		0,152	
45	0,123		0,154	
46	0,125		0,165	
47			0,166	
48	0,236		0,168	
49	0,304		0,170	
50	0,100		0,171	
51	0,213		0,172	
52	0,344		0,181	
53	0,668		0,191	
54			0,199	
55	0,176		0,231	
56	0,108		0,237	
57			0,278	
58	0,639		0,293	
59			0,348	
60			0,510	
61			0,564	
62			0,747	
63		0,122		0,200
64				0,923
65	0,168	0,126	0,013	
66	0,108		0,019	
67	0,086	0,043	0,025	
68			0,028	
69	0,083		0,031	
70	0,098		0,034	
71	0,278	0,139	0,037	
72	0,103		0,039	
73	0,134		0,041	
74	0,143	0,063	0,042	
75	0,141		0,042	
76		0,179	0,042	
77	0,191		0,045	
78	0,028	0,031	0,050	
79	0,071	0,062	0,051	
80	0,246		0,051	
81	0,094		0,051	
82	0,172		0,054	
83	0,054		0,056	
84	0,119		0,056	
85	0,166		0,056	
86	0,085		0,057	
87	0,088		0,062	
88	0,081		0,067	
89		0,416	0,067	

ES 2 673 578 T3

(continúa)

90		0,154	0,067	
91		0,031	0,069	
92			0,070	
93	0,038	0,027	0,071	
94		0,104	0,071	
95		0,116	0,072	
96	0,287		0,073	
97	0,338		0,073	
98	0,185		0,074	
99	0,091		0,075	
100	0,097		0,076	
101	0,189		0,076	
102	0,040		0,078	
103			0,080	
104	0,399		0,083	
105	0,217		0,086	
106	0,098		0,086	
107		0,118	0,089	
108	0,261	0,162	0,089	
109		0,075	0,089	
110		0,105	0,094	
111	0,244		0,098	
112			0,099	
113	0,071		0,099	
114	0,295		0,100	
115	0,070		0,104	
116	0,112	0,088	0,104	
117	0,254		0,104	
118	0,257		0,105	
119	0,128		0,106	
120		0,310	0,107	
121		0,051	0,108	
122	1,286		0,109	
123	0,303		0,111	
124			0,114	
125			0,121	
126		0,223	0,121	
127	0,178		0,122	
128		0,059	0,124	
129		0,116	0,125	
130			0,125	
131			0,129	
132	0,122		0,130	
133	0,539		0,131	
134	0,252	0,409	0,133	
135	0,058		0,134	
136		0,526	0,135	
137		0,413	0,137	
138	0,114	0,161	0,137	
139	0,077		0,138	
140	0,067		0,139	
141	0,105		0,148	
142	0,141	0,100	0,155	

ES 2 673 578 T3

(continúa)

143		0,374	0,156	
144			0,160	
145		0,132	0,160	
146			0,165	
147		0,390	0,165	
148	0,242		0,165	
149			0,167	
150	0,240		0,167	
151		0,085	0,169	
152	0,183	0,183	0,173	
153	0,189	0,104	0,175	
154	0,431		0,178	
155		0,719	0,182	
156	0,368		0,185	
157			0,188	
158			0,191	
159		0,415	0,198	
160	0,116		0,200	
161			0,202	
162	0,156	0,054	0,202	
163			0,203	
164		0,427	0,210	
165		0,435	0,215	
166	1,342		0,217	
167		0,352	0,222	
168	0,325		0,223	
169	0,486		0,225	
170	0,813		0,225	
171		1,214	0,226	
172		0,147	0,229	
173		0,421	0,236	
174		0,085	0,246	
175		0,230	0,247	
176			0,261	
177			0,263	
178			0,263	
179	0,490		0,268	
180	0,568	0,294	0,270	
181		0,819	0,274	
182			0,281	
183	0,052		0,300	
184		0,997	0,300	
185	0,324		0,301	
186			0,303	
187	0,889		0,305	
188		0,153	0,306	
189	0,612		0,310	
190	0,379		0,314	
191			0,323	
192			0,332	
193	0,322	0,990	0,344	
194		0,040	0,362	
195		0,307	0,366	

ES 2 673 578 T3

(continúa)

196		0,195	0,370	
197		0,224	0,392	
198		1,941	0,405	
199		0,622	0,423	
200			0,453	
201	0,341		0,453	
202			0,468	
203		1,481	0,478	
204			0,496	
205		0,741	0,530	
206	0,540		0,551	
207			0,566	
208		0,554	0,578	
209	0,229		0,579	
210		1,052	0,580	
211			0,597	
212		0,074	0,600	
213	0,059	0,087	0,603	
214			0,606	
215		2,144	0,648	
216	0,466		0,674	
217			0,677	
218			0,688	
219	0,210		0,690	
220			0,702	
221		0,731	0,756	
222		1,946	0,757	
223	0,182		0,770	
224		0,229	0,831	
225		0,227	0,840	
226			0,849	
227		3,783	0,867	
228			0,923	
229		1,805	0,936	
230	0,474		1,020	
231	0,961		1,021	
232			1,088	
233			1,102	
234	0,145			
235	0,302			
237		0,096		
238	0,090		0,521	
239	0,203			
240				
241			0,45	
242			1,29	
244			>5	
246			2,35	
250			3,23	
251			>5	
252	0,191		0,250	0,045
253				0,349
254				0,401

(continúa)

5	255			0,550
	256			0,986
	257			1,064
	258			0,210
	259			0,261
10	260			3,43
	261		0,332	0,672
	262		0,080	0,139
	263			>5
15	264		0,667	0,379
	265		0,527	0,248
	266		0,982	0,289
	267		0,526	0,274
20	268		0,445	0,473
	269		0,676	0,194
	270		0,246	0,108
	271		0,325	0,242
25	272		0,750	0,573
	273		0,721	0,427
	274			3,98
	275			1,11
30	276			0,886
	277			0,323
	278			0,601
	279			0,755

35

Ensayos *in vivo*Ejemplo Biológico 3

40

Examen OGTT de ratones GPR120 DIO

[1082] 18-22 semanas de edad, los ratones C57B16 con una dieta alta en grasas (60% HFD) durante 12-16 semanas (peso corporal medio ~ 37-41g) se mantuvieron en ayunas durante 6 horas, y la eliminación de los alimentos se produjo a las 7:00 en la mañana del estudio. Los animales se clasificaron en grupos de tratamiento el día anterior al estudio por peso corporal. Los animales que están fuera de los límites de ~ 30-50 g se quedaron fuera del estudio. Los animales habían sido manipulados un total de 5-8 días (1-3 días inmediatamente antes del estudio). La glucosa del día (en jeringas de 1 mL) fue elaborada la mañana del estudio. Los compuestos de ensayo se mantuvieron en rotación y solo se extrajeron en jeringas de 1 ml antes del comienzo del estudio. Los animales se sangraron a través de un corte de cola para determinar los niveles basales de glucosa antes de la dosificación de los tratamientos. Se utilizó un sistema de control de glucosa en sangre Ascensia BREEZE de Bayer para determinar los niveles de glucosa.

[1083] Los animales fueron trasladados a la sala de pruebas a ~ 9-11 h, para darles tiempo para aclimatarse. Las hemorragias y la dosificación comenzaron aproximadamente a las 13:00 h en intervalos de 30 segundos por animal. Todos los grupos se dosificaron 30 minutos antes de la administración de glucosa a un volumen de dosis de 10 ml/kg (el volumen de la dosis se calculó por separado para cada animal individual). Los compuestos de prueba se administraron a una o más de las siguientes dosificaciones: 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg.

[1084] Treinta minutos después de la primera dosis (con el compuesto de prueba) los animales se sangraron nuevamente por una segunda línea de base, o T = 0, y se dosificaron inmediatamente con glucosa (solución al 20%, TEKNOVA, botella estéril de 250 ml con número de catálogo G0525) mediante una inyección PO. El volumen de dosis exacto para glucosa también se calculó por separado para cada animal individual.

[1085] Se midió la glucosa en sangre a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la administración de glucosa a través de la cola cortada. Si un animal alcanzó un valor de "HI", el límite superior del glucómetro (600 mg/dl) se sustituyó como el valor de glucosa en sangre y el estudio se analizó como normal sin exclusiones. Si el 50% o más

de cualquier grupo de tratamiento alcanza un valor "HI" al menos una vez, el estudio se consideró no válido y se repitió. Los valores de glucosa se tiparon en una hoja de cálculo EXCEL donde se usaron para calcular el AUC de glucosa y el AUC delta postcompuesto y post glucosa. Las curvas de excursión de glucosa y las diferentes versiones de las AUC se graficaron en GraphPad Prism 5.

5

Métodos de estadística:

[1086] Nota: Todas las estadísticas completadas en este estudio se completaron usando el paquete de software estadístico GraphPad Prism 5. Los procedimientos estándar para analizar los conjuntos de datos del cribado de compuestos GPR120 en OGTT de ratón DIO se detallaron a continuación. Además de las estadísticas que se ejecutaron utilizando GraphPad Prism 5, Microsoft Excel se usó para calcular los cambios porcentuales en el AUC de los grupos de vehículos como se detalla a continuación.

10

15

[1087] Cambio de -30 a 0 BSLN glucosa, glucosa cruda AUC-30 a 90 min, glucosa Delta AUC -30 a 90 min, glucosa cruda AUC 0 a 90 min, glucosa Delta AUC 0 a 90 min se analizaron mediante el análisis estadístico de columnas, con valores medios utilizados para calcular el % de cambio del grupo medio del vehículo, así como la media, el SEM y/o el % de cambio del vehículo, cuando corresponda; y usando ANOVA de una vía con una prueba posterior de Tukey (comparando todos los pares de columnas) con cada grupo de tratamiento examinado para ver si era estadísticamente significativo en comparación con el vehículo (*= P<0,05, **= P<0,01, ***= P <0,001).

20

[1088] Los compuestos representativos de la presente invención se analizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo biológico 3, con los resultados que se enumeran en la Tabla 2, a continuación. Cuando un compuesto se ensayó más de una vez, cada resultado se enumera individualmente.

25

Tabla 2: Resultados de GPR120 DIO OGTT

Nº de comp.	Glucosa AUC de reducción de DIO (-30 a 90) @ 10 mg/kg
1	-0,26
2	-0,5
3	-0,49
65	-0,61
67	-0,78
71	-0,52
73	-0,51
74	-0,71
76	-0,8

30

35

40

Ejemplo Biológico 4

A: GPR120 ratones de C57bl6 IPGTT

45

50

55

60

65

[1089] Se solicitaron ratones machos C57bl/6J de 8 semanas de edad de Jackson Labs. Los ratones individuales pesaron en cualquier lugar dentro del rango de 25-30 gramos el día del estudio. Los ratones se mantuvieron en ayunas, y la eliminación de los alimentos se produjo a las 7:00 en la mañana del estudio. Los animales fueron trasladados a la habitación a las 10:00 de la mañana, para darles tiempo de aclimatarse. Se preparó glucosa (jeringas de insulina) la noche anterior o la mañana del estudio. La glucosa se dosificó (IP) a 1,5 g/kg a 7,5 ml/kg (20% de glucosa directamente TEKNOVA, 250 ml de botella estéril con número de catálogo G0525). Los compuestos de ensayo se mantuvieron en rotación y solo se introdujeron en las jeringas antes del comienzo del estudio. Los animales se sangraron a través de un corte de cola para determinar los niveles basales de glucosa antes de la dosificación de los tratamientos. Para determinar los niveles de glucosa, se utilizó un sistema de control de glucosa en sangre Ascensia BREEZE de Bayer (que utilizaba discos únicos de 10 pruebas). Las hemorragias comenzaron aproximadamente a las 12:45 de la tarde y la dosificación comenzó a intervalos de 1 minuto inmediatamente después. Todos los grupos se dosificaron 30 minutos antes de la administración de glucosa a un volumen de dosis de 10 ml/kg (el volumen de la dosis se calculó por separado para cada animal individual). Treinta minutos después de la primera dosis, los animales se sangraron nuevamente para una segunda línea de base, o T = 0, y se dosificaron inmediatamente con glucosa a través de una inyección i.p.. El volumen de dosis exacto para glucosa también se calculó por separado para cada animal individual. Las mediciones de glucosa se tomaron a -30 min antes de la dosis del compuesto, a t = 0 (inmediatamente antes de la dosis de glucosa), y a 15, 30, 45, 60, 90 min después de la dosis de glucosa.

[1090] Los valores de glucosa se añadieron a una hoja de Excel y se graficaron en GraphPad Prism. Lo siguiente se

calculó a partir de prisma: cambio de -30 a 0 BSLN glucosa, glucosa cruda AUC-30 a 90 min, glucosa Delta AUC-30 a 90 min, glucosa cruda AUC 0 a 90 min, glucosa Delta AUC 0 a 90 min.

Ensayo in vivo: B: ratón OGTT C57bl6:

[1091] El diseño del ensayo es el mismo que el descrito anteriormente para el IPGTT de ratón C57bl6. La diferencia es que la glucosa se administró PO a 3 g/kg, 7,5 ml/kg de glucosa al 40%.

[1092] Los compuestos representativos de la presente invención se analizaron de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo Biológico 4 anterior, con los resultados que se enumeran en la Tabla 3 a continuación. En los resultados presentados a continuación, la designación "nd" indica que no se informaron de números (los resultados no fueron diferentes de los del vehículo). Cuando un compuesto se ensayó más de una vez, cada resultado se enumera individualmente.

Tabla 3: Resultados de GPR120 de ratón C57bl6 IPGTT OGTT

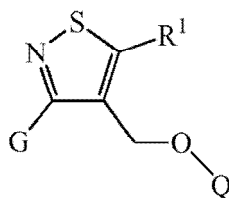
Nº de comp.	C57 IPGTT				C57 OGTT
	1mg/kg	3mg/kg	10mg/kg	30mg/kg	3mg/kg
38		-9			-44
42		-14			-44
46				-83	-49
46		-26	-75	-61	
70				-88	
71		-14			-37
78			-41		-39
79			-60		
85				-69	-49
85		-29	-48	-57	
100			-42		-39
102			-50		-32
102			-27		
106			-34		
142				-64	-49
142		-34	-61	-53	

[1093] Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales, tal como vienen dentro de la alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I)

5



10

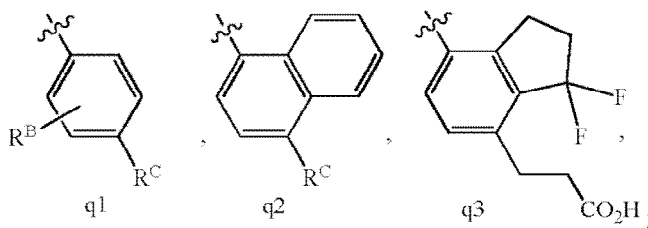
Formula (I)

15

donde

20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, 4-metilciclohex-1-en-1-ilo, trifluorometilo y fenilo; en donde fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son alquilo C₁₋₂, metoxi, cloro, flúoro o trifluorometilo;
Q se selecciona del grupo que consiste en q1 a q3

25



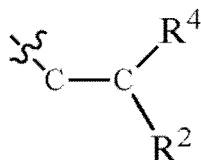
30

35

donde

40 R^B está ausente, o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxi, flúoro, 1-flúoroetilo, 1,1-difluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo y trifluorometoxi; con la condición de que R^B no sea más que uno de etilo, metoxi, 1-flúoroetilo, 1,1-difluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
R^C es

45



50

55 R² es hidroximetilo o carboxi;
R⁴ es hidrógeno o metilo;

G es

- 60 i) cloro;
- ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, cloro y flúor;
- iii) tiofenilo opcionalmente sustituido con un sustituyente de cloro;
- iv) 4-(R^A)fenilo, en donde R^A se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, metilcarbonilo y ciclopropilo;

65

en donde dicho fenilo del grupo iv) está opcionalmente independientemente sustituido adicionalmente con

uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales;

v) tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente de trifluorometilo, cloro, metilo o metoxi; o
vi) isotiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente trifluorometilo, cloro, metilo o metoxi;

5

o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

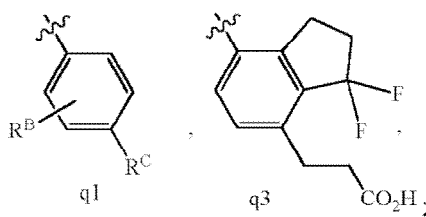
10

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, trifluorometilo y fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son alquilo C₁₋₂, metoxi, cloro o flúor, preferiblemente en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son metilo, metoxi, cloro o flúor.

15

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en q1 y q3.

20

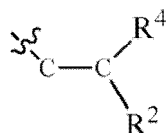


25 en donde

R^B está ausente o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, fluoro y trifluorometilo; con la condición de que R^B no sea más que uno de etilo, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
R^C es

30

35

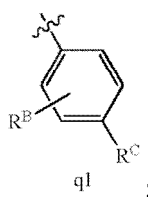


40

R² es hidroximetilo o carboxi; y
R⁴ es hidrógeno o metilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que Q es q1

45



50

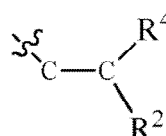
en donde

R^B está ausente o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, fluoro y trifluorometilo; con la condición de que R^B no sea más que uno de los sustituyentes trifluorometilo;

60

R^C es

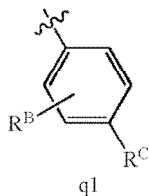
65



R² es hidroximetilo o carboxi; y

R⁴ es hidrógeno o metilo, preferiblemente en donde Q es q1

5



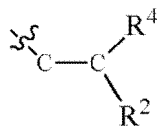
10

en donde

15

R^B es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo y flúor;
R^C es

20

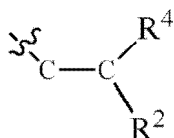


25

R² es hidroximetilo o carboxi; y

R⁴ es hidrógeno o metilo, más preferiblemente en donde R^C es

30



35

40

R² es carboxi; y

R⁴ es hidrógeno.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en donde G es

45

i) cloro;

ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, cloro y flúor;

iii) 4-(R^A)fenilo, en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, flúor, cloro, ciano y trifluorometilo;

50

en donde dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales; o

55

iv) tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente cloro o metoxi,

preferiblemente en donde G es

60

i) cloro;

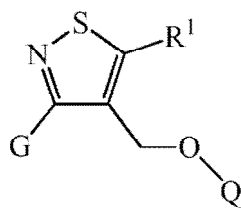
ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro y flúor; o

iii) 4-(R^A)fenilo, en donde R^A se selecciona del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor, cloro y trifluorometilo;

65

en donde dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales.

6. Un compuesto de Fórmula (I)

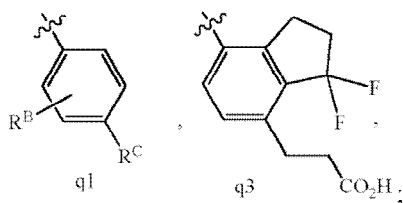


10
Formula (I)

15 en donde

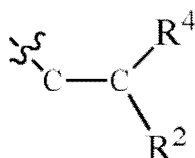
R¹ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, trifluorometilo y fenilo; en donde el fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son alquilo C₁₋₂, metoxi, cloro o flúor;

20 Q se selecciona del grupo que consiste en q1 y q3



30 en donde

35 R^B está ausente o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, fluoro y trifluorometilo; con la condición de que R^B no sea más que uno de etilo, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxi;
R^C es



45 R² es hidroximetilo o carboxi;
R⁴ es hidrógeno o metilo;

50 G es

i) cloro;

55 ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, cloro y flúor;

iii) 4-(R^A)fenilo, en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, flúor, cloro, ciano y trifluorometilo;

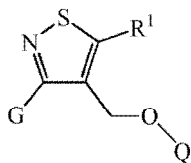
60 en donde dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales; o

65 iv) tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente cloro o metoxi;

o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de Fórmula (I)

5



10

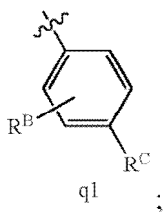
Formula (I)

en donde

15

R¹ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son metilo, metoxi, cloro o flúor;
Q es q1

20



25

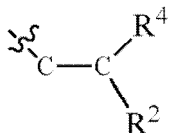
30

en donde

35

R^B está ausente o R^B es uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, metoxi, fluoro y trifluorometilo; con la condición de que R^B no sea más que uno de los sustituyentes trifluorometilo; R^C es

40



45

R² es hidroximetilo o carboxi;
R⁴ es hidrógeno o metilo;

G es

50

- i) cloro;
- ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂, cloro y flúor;
- iii) 4-(R^A)fenilo, en el que R^A se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₂, flúor, cloro, ciano y trifluorometilo;

55

en donde dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales; o

- iv) tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente cloro o metoxi;

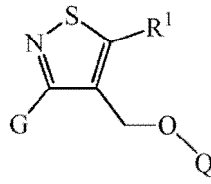
60

o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de Fórmula (I)

65

5



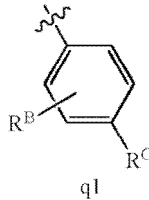
10

Formula (I)

en donde

15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en trifluorometilo y fenilo; en el que fenilo está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes que son metilo, metoxi, cloro o flúor;
Q es q¹

20



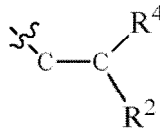
25

donde

30

R^B es de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo y flúor;
R^C es

35



40

R² es hidroximetilo o carboxi;
R⁴ es hidrógeno o metilo;

45 G es

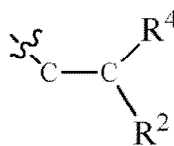
i) cloro;
ii) piridinilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro y flúor; o
50 iii) 4-(R^A)fenilo, en donde R^A se selecciona del grupo que consiste en metilo, metoxi, flúor, cloro y trifluorometilo;

en donde dicho fenilo del grupo iii) está opcionalmente sustituido independientemente de forma adicional con uno o dos sustituyentes fluoro o metoxi adicionales;

55 o un enantiómero, diastereómero o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que R^C es

60

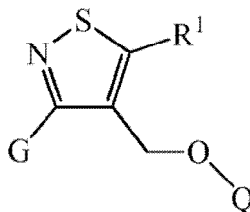


65

R² es carboxi; y

R⁴ es hidrógeno.

10. Un compuesto de Fórmula (I)



Formula (I)

seleccionado del grupo que consiste en

- Cpd **252**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico;
 Cpd **253**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **254**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
 Cpd **255**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2,4-dimetilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
 Cpd **256**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(2,4-dimetilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **257**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-metilfenilo)propanoico;
 Cpd **258**, ácido 3-(4-[[3-cloro-5-(2-fluoro-4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-metoxifenilo)propanoico;
 Cpd **259**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(2-clorofenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **260**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(2-metoxifenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **261**, ácido 3-(4-[[3-(4-cianofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico;
 Cpd **262**, 3-(4-[[3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propano-1-ol;
 Cpd **263**, 3-(4-[[3-(4-cloro-2-fluorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de metilo;
 Cpd **264**, ácido 3-(4-[[3-(4-cianofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)propanoico;
 Cpd **265**, ácido 3-(4-[[3-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)-2-ácido metilpropanoico;
 Cpd **266**, ácido 3-(4-[[3-(5-cloro-3-fluoropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3-fluorofenilo)-2-metilpropanoico;
 Cpd **267**, 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(2-metoxi-1,3-tiazol-5-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
 Cpd **268**, ácido 3-(4-[[3-(2-Metoxi-1,3-tiazol-5-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenileno)propanoico;
 Cpd **269**, ácido 3-(4-[[3-(2-Cloro-1,3-tiazol-5-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenileno)propanoico;
 Cpd **270**, ácido 3-(4-[[3-(5-cloropiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico;
 Cpd **271**, ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[3-(5-metoxipiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
 Cpd **272**, ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[5-(trifluorometilo)-3,5'-bisotiazol-4-ilo]metoxi]fenilo)propanoico;
 Cpd **273**, ácido 3-(4-[[3-(5-etilpiridina-2-ilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoico;
 Cpd **274**, ácido 3-[4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(difluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **275**, ácido 3-(4-[[3-(4-clorofenilo)-5-(trifluorometilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-metilfenilo)propanoico;
 Cpd **276**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(4-metilciclohex-1-en-1-ilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(trifluorometilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **277**, ácido 3-(7-[[3-Cloro-5-(4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-3,3-difluoro-2,3-dihidro-1H-indeno-4-ilo)propanoico;
 Cpd **278**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(1,1-difluoroetilo)fenilo]propanoico;
 Cpd **279**, ácido 3-[4-[[3-cloro-5-(4-metilfenilo)isotiazol-4-ilo]metoxi]-2-(1-fluoroetilo)fenilo]propanoico;
 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o 10 y al menos uno de un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que la composición es una forma de dosificación oral sólida, o en la que la composición es un jarabe, un elixir o una suspensión.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para tratar un trastorno modulado por el receptor GPR120 en donde el trastorno modulado por el receptor GPR120 se selecciona del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral alterada, resistencia a la insulina, diabetes

mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad.

5 **14.** Una composición según la reivindicación 11 para uso en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia alterada a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, elevación LDL, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65