

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620215-2 A2**

(22) Data de Depósito: 11/12/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



★ B R P I 0 6 2 0 2 1 5 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

C07D 261/08
C07D 413/08
C07D 413/12
C07D 417/08
C07D 413/14
C07D 471/04
A61K 31/42
A61K 31/4439
A61K 31/496
A61K 31/551
A61K 31/5377
A61K 31/541
A61K 31/519
A61K 31/4245
A61P 17/00

(54) Título: MUDALADORES DE ESTROGÊNIO

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2005 US 60/752,780,
20/06/2006 US 60/805,233, 20/06/2006 US 60/805,233, 22/12/2005
US 60/752,780

(73) Titular(es): Pfizer Products INC

(72) Inventor(es): Larry Don Bratton, Lorna Helen Mitchell, Raj
Kumar Raheja, Sandra Marie Jennings, Simon Bailey, Stephen Alan
Fakhoury, Stephen Douglas Barrett, Veerabahu Shanmugasundaram

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006003671 de 11/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/072164de
28/06/2007

(57) Resumo: MODULADORES DE ESTROGÊNIO. O presente
pedido é direcionado a uma nova classe de isoxazóis e
seu uso como moduladores do estrogênio.



PI0620215-2

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MODULADORES DE ESTROGÊNIO".

CAMPO DA INVENÇÃO

Este pedido é direcionado para uma nova classe de derivados de isoxazol, para o uso deles como moduladores de estrogênio, e para as composições farmacêuticas que contêm esses compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A pele do ser humano consiste em duas camadas principais, a derme e a epiderme. A derme é a camada interna mais espessa. Ela é a camada que provê resistência, elasticidade e espessura para a pele. O principal tipo de célula da derme é o fibroblasto, que é responsável pela síntese e secreção dos componentes da matriz dérmica tais como colágeno, elastina e glicosaminoglicano. O colágeno provê resistência, a elastina a elasticidade e o glicosaminoglicano, a umidade e a distensão da pele. Com o envelhecimento, a espessura da camada dérmica é reduzida e acredita-se que isto seja parcialmente responsável pela formação de rugas na pele envelhecida.

A camada externa da pele do ser humano, a epiderme, provê uma barreira para o ambiente externo e é composta de muitos tipos de células diferentes incluindo ceratinócitos, melanócitos e células de langerhan. Ceratinócitos são o principal tipo de célula da epiderme (75-80% do número total de células da epiderme humana).

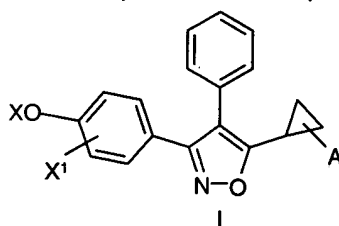
Mudanças na pele associadas à menopausa, tais como secura, perda de elasticidade, adelgaçamento, rugas, etc. são atribuídos à falta de produção de estrógeno. A terapia com estrogênio previne, diminui, ou reverte muitas das mudanças associadas ao envelhecimento. Alguns dos efeitos do estrogênio sobre a pele incluem: aumento na espessura da pele, desaparecimento de rugas finas, aumento da taxa mitótica da epiderme, estímulo à renovação do colágeno, aumento na produção de ácido hialurônico, e síntese de glicosaminoglicano pelos fibroblastos.

Embora o estrogênio tópico vá aliviar as rugas e outros problemas associados com o envelhecimento, tal terapia é tipicamente inadequada devido à absorção sistêmica do hormônio e os efeitos farmacológicos cor-

respondentes. Existe uma necessidade na técnica por estrogênios sintéticos apropriados para administração tópica para aliviar as rugas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

- De acordo com a presente invenção uma nova classe de moduladores de estrogênio foi descoberta. Esses moduladores de estrogênio, seus sais e solvatos, podem ser representados pela Fórmula I abaixo:



em que:

X é representado por hidrogênio,

- X¹ está ausente, ou é representado por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ tioalquila, trifluorometila, hidróxi, amino, e ciano;

A é representado por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em:

- i) hidrogênio,
- ii) ciano,
- iii) (C₁-C₆)alquila, opcionalmente substituída,
- iv) (C₃-C₁₀)cicloalquila, opcionalmente substituída,
- v) (C₃-C₁₀) cicloalquil(C₁-C₆)alquila, em que as porções de alquila e cicloalquila podem, cada uma, ser opcionalmente substituída,
- vi) (C₆-C₁₀)arila opcionalmente substituída,
- vii) (C₆-C₁₀)arila (C₁-C₆)alquila, em que as porções de alquila e arila podem, cada uma, ser opcionalmente substituída,
- viii) heteroarila, opcionalmente substituída,
- ix) heteroaril(C₁-C₆)alquila, em que as porções de heteroarila e alquila podem ser, cada uma, opcionalmente substituída,
- x) heterocíclica, opcionalmente substituída,
- xi) heterocíclic(C₁-C₆)alquila, em que as porções de alquila

e heterocíclica podem, cada uma, ser substituída,

- xii) $(\text{CH}_2)_z \text{Y}^1\text{-Y}^2$,
- xiii) $(\text{CH}_2)_z\text{-S(O)}_t\text{R}$,
- xiv) $(\text{CH}_2)_z\text{-OR}$,
- xv) $(\text{CH}_2)_z\text{-NRR}^1$,
- xvi) $(\text{CH}_2)_z\text{-COOR}$,
- xvii) $(\text{CH}_2)_z\text{OCOR}$, e
- xviii) $(\text{CH}_2)_z\text{COR}$,

5

Y^1 e Y^2 são cada um independentemente representados por um

10 substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em:

- i) $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila, opcionalmente substituída,
- ii) $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ arila opcionalmente substituída,
- iii) heteroarila, opcionalmente substituída, e
- iv) heterocíclico, opcionalmente substituído,

15

z é representado por um número inteiro de 0 a 5,

t é representado pelo número inteiro 0, 1, ou 2,

R^1 é representado por hidrogênio ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, opcionalmente substituída,

R é representado por um substituinte selecionado a partir do

20 grupo que consiste em:

- i) hidrogênio,
- ii) $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, opcionalmente substituída,
- iii) $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila, opcionalmente substituída,
- iv) $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquil $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, em que as porções de

25 alquila e cicloalquila podem, cada uma, ser opcionalmente substituídas,

- v) $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ arila opcionalmente substituída,
- vi) $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ arila $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, em que as porções de alqui-

la e arila podem, cada uma, ser opcionalmente substituída,

- vii) heteroarila, opcionalmente substituída,
- viii) heteroaril $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, em que as porções de heteroarila e alquila pode, cada uma, ser opcionalmente substituída,

30

- ix) heterocíclica, opcionalmente substituída,

x) heterocíclic(C_1 - C_6)alquila, em que as porções de alquil e heterocíclica podem, cada uma, ser substituída, e

xi) (C_1 - C_6)alquilenos- Y^3 -(C_1 - C_6)alquila, em que as porções de alquilenos e alquil podem ser substituídas;

5

e

Y^3 é representado por O ou S.

Os compostos da Fórmula I são moduladores de receptor de estrogênio. Os compostos causarão um efeito biológico ao interagir com o receptor de estrogênio. Tipicamente, os compostos atuarão como agonistas.

10

Em modalidades selecionadas eles atuarão como agonistas parciais, agonistas seletivos de tecidos, ou antagonistas. Como moduladores de receptor de estrogênio, os compostos podem ser usados para tratar, ou aliviar condições associadas com a ativação não apropriada, ou inadequada do receptor de estrogênio.

15

Exemplos de tais condições incluem câncer uterino, câncer de mama adjuvante, distúrbio de mama, câncer de mama masculino, enxaqueca, incontinência, atrofia vaginal, infecção da bexiga, ginecomastia senil, diabetes, hipoglicemia, melanoma, impotência, doença intestinal inflamatória, distúrbios de CNS e GI causada por um excesso de taquicinas, diminuição

20

da libido, distúrbios do sistema imune, fertilidade diminuída, doença hipertensiva pulmonar, doença autoimune, síndrome de Turner, alopecia, hirsutismo, distúrbios relacionados a um excess de neuroquinina, distúrbios obsessivos-compulsivos incluindo abuso de fumo e álcool. Alternativamente, os compostos podem ser usados como terapia de substituição de estrogênio

25

para mulheres que estão entrando na menopausa. Os compostos podem também ser utilizados em mulheres na pós-menopausa para estimular a massa óssea, dessa maneira aliviando a osteoporose. Os compostos podem também ser combinados com uma progesterona sintética e utilizados como parte de um regime de controle da natalidade como é conhecido na técnica.

30

Tipicamente, os compostos serão usados topicamente para aliviar rugas, promover cicatrização de ferida, diminuir a secreção das glândulas sebáceas, aliviar a pele danificada pela luz, tratar acne, etc.

A invenção é também dirigida para composições farmacêuticas contendo pelo menos um dos compostos, em uma quantidade eficaz para modular a ativação do receptor de estrogênio. Em uma modalidade adicional, a invenção está dirigida para um kit contendo pelo menos um dos compostos embalados para distribuição a varejo, em associação com instruções aconselhando o consumidor sobre como usar o composto para aliviar uma condição associada à ativação imprópria do receptor de estrogênio. Uma modalidade adicional é dirigida ao uso de um composto como agente de diagnóstico para detectar a ativação imprópria do receptor de estrogênio.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os cabeçalhos dentro deste documento são utilizados apenas para facilitar sua revisão pelo leitor. Eles não devem ser considerados como, de alguma maneira, limitando a invenção ou as reivindicações.

Definições e Exemplificação

15 Como usado em toda este pedido, inclusive nas reivindicações, os termos a seguir têm os significados definidos abaixo, a menos que especificamente indicado de outra maneira. O plural e o singular devem ser tratados como intercambiáveis, em vez de como uma indicação de número:

a. "halogênio" refere-se a um átomo de cloro, flúor ou bromo.
 20 b. "C₁- C₆ alquila" refere-se a um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, pentila, etc.

c. "C₁- C₆ alquila opcionalmente substituída" refere-se a um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, pentila, etc. Tal grupo alquila pode ser opcionalmente substituído, em que até 6 átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, haloalquila, hidróxi, tiol, ciano, e NR²R³ em que R² e R³ são cada um independentemente representado por hidrogênio ou C₁-C₆ alquila.
 30

d. "C₁- C₆ alquilenos, opcionalmente substituído" refere-se a um grupo alquilenos de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 a 6 átomos de

carbono, tal como metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butileno, isobutileno, hexileno, etc. Tal grupo alquileno pode ser opcionalmente substituído, no qual até 6 átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, haloalquila, hidróxi, tiol, ciano, e NR^2R^3 , em que R^2 e R^3 são como definido acima.

e. "hidroxialquila" refere-se a um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 a 6 átomos de carbono, em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo hidroxila (isto é, $-\text{OH}$). Exemplos de hidroxialquilas apropriadas incluem hidroximetila, 1-hidróxi-etila, 2-hidróxi-etila, 2-hidróxi-propila, 5-hidróxi-hexila, 3-hidróxi-isopropila, 3-hidróxi-isobutila, etc.

f. "haloalquila" refere-se a um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 a 6 átomos de carbono, em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um halogênio (isto é, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquila). Exemplos de haloalquilas apropriadas incluem clorometila, difluorometila, trifluorometila, 1-fluoro-2-cloro-etila, 5-fluor-hexila, 3-difluoro-isopropila, 3-cloro-isobutila, etc.

g. " $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alquila substituída por um ou mais átomos de halogênio" refere-se a um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear contendo 1 ou 2 átomos de carbono, isto é, metila ou etila, em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um halogênio (isto é, por exemplo trifluorometila, diclorometila, etc.).

h. " $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ alcóxi substituído por um ou mais átomos de halogênio" refere-se a um grupo alcóxi de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 ou 2 átomos de carbono, isto é, metóxi ou etóxi em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um halogênio (isto é, por exemplo trifluorometoxi, difluorometoxi, etc.)

i. " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi" refere-se a um grupo alcóxi de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como metóxi, etóxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butóxi, isobutóxi, pentoxi, etc.

j. "haloalcóxi" refere-se a um grupo alcóxi de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 ou 6 átomos de carbono, isto é, metóxi ou

etóxi em que pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído por um (isto é, C_1 - C_6 haloalcóxi). Exemplos de haloalcóxis apropriados incluem clorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 1-fluoro-2-cloro-etóxi, 5-fluoro-hexoxi, 3-difluoro-isopropoxi, 3-cloro-isobutóxi, etc.

- 5 k. " C_1 - C_6 tioalquila," refere-se a um grupo alquila de cadeia ramificada ou linear contendo de 1 a 6 átomos de carbono, que é conectado ao anel de fenila indicado por um átomo de enxofre, (isto é, -S-metila, -S-etila, S-isopropila, etc.)

- l. " $(C_6$ - $C_{10})$ arila" opcionalmente substituída significa um hidrocarboneto cíclico, aromático contendo de 6 a 10 átomos de carbono. Exemplos de grupos arila incluem fenila, naftila e bifenila. Tal porção de arila pode ser opcionalmente substituída com até 4 substituintes de não-hidrogênio, cada substituinte sendo independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, nitro, ciano, hidróxi, $(C_1$ - $C_6)$ alquila, $(C_1$ - $C_6)$ alcóxi, $(C_1$ - $C_2)$ alquila substituída por um ou mais halogênios, $(C_1$ - $C_2)$ alcóxi substituído por um ou mais halogênios, -C(O)- R^2 , -C(O)-O- R^2 , SR^2 , SO_2R^2 e NR^2R^3 . R^2 e R^3 são, cada um, independentemente representado por C_1 - C_6 alquila ou hidrogênio. Esses substituintes podem ser os mesmos ou diferentes e podem estar localizados em qualquer posição do anel que seja quimicamente permissível.

- m. " $(C_3$ - $C_{10})$ cicloalquila" opcionalmente substituída refere-se a uma porção de aquila monocíclica, bicíclica ou tricíclica saturada ou parcialmente saturada em que cada porção cíclica tem 3 a 10 átomos de carbono. Exemplos de porções de cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, ciclooctila, e os similares. Tal grupo cicloalquila pode ser opcionalmente substituído, em que até 4 átomos de hidrogênio podem ser substituídos por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, ciano, nitro, hidróxi, $(C_1$ - $C_6)$ alquila, $(C_1$ - $C_6)$ alcóxi, $(C_1$ - $C_2)$ alquila substituída por um ou mais halogênios, $(C_1$ - $C_2)$ alcóxi substituído por um ou mais halogênios, -C(O)- R^2 , -C(O)-O- R^2 , SR^2 , SO_2R^2 e NR^2R^3 , em que R^2 e R^3 são como definido acima.

- n. "heteroarila" refere-se a um anel aromático que tem um ou

mais, heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Mais especificamente, refere-se a um anel de 5- ou 6- elementos, contendo 1, 2, 3, ou 4 átomos de nitrogênio; 1 átomo de oxigênio; 1 átomo de enxofre; 1 nitrogênio e 1 átomo de enxofre; 1 nitrogênio e 1 átomo de oxigênio; 2 átomos de nitrogênio e 1 átomo de oxigênio; ou 2 átomos de nitrogênio e 1 átomo de enxofre. O anel de 5- elementos tem 2 ligações duplas e o anel de 6- elementos tem 3 ligações duplas. O termo heteroarila também inclui grupos bicíclicos em que o anel de heteroarila é fundido a um anel de benzeno, um anel heterocíclico, um anel cicloalquila, ou outro anel heteroarila. Exemplos de tais sistemas de anel de heteroarila incluem, mas não estão limitados a, pirrolila, furanila, tienila, imidazolila, oxazolila, indolila, tiazolila, pirazolila, piridinila, pirimidinila, purinila, quinolinila, benzofurano, tetrazol, isoquinolinila, oxadiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, isoxazolila, triazolila, benzo[b]tienila, 2-, 4-, 5-, 6-, ou 7-benzoxazolila, 7-benzimidazolila, ou benzotiazolila.

o. "heteroarila, opcionalmente substituída," refere-se a uma porção de heteroarila, como definido imediatamente acima, em que até 4 átomos de carbono da porção de heteroarila podem ser substituídos com um substituinte, cada substituinte sendo independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, ciano, nitro, hidróxi, (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi, (C_1-C_2) alquila substituído por um ou mais halogênios, (C_1-C_2) alcóxi substituído por um ou mais halogênios, SO_2R^2 , $C(O)-R^2$, $-C(O)-OR^2$, SR^2 , e NR^2R^3 , em que R^2 e R^3 são como definido acima.

p. "heterociclo" ou "anel heterocíclico" refere-se a qualquer anel de 3- ou 4- elementos contendo um heteroátomo selecionado a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre; ou um anel de 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, ou 10- elementos contendo 1, 2, ou 3 átomos de nitrogênio; 1 átomo de oxigênio; 1 átomo de enxofre; 1 nitrogênio e 1 átomo de enxofre; 1 nitrogênio e 1 átomo de oxigênio; 2 átomos de oxigênio em posições não adjacentes; 1 oxigênio e 1 átomo de enxofre em posições não adjacentes; ou 2 átomos de enxofre em posições não adjacentes. O anel de 5- elementos tem 0 a 1 ligação dupla, o anel de 6- e 7- elementos tem 0 a 2 ligações duplas, e o anel de 8, 9, ou 10 ele-

mentos pode ter 0, 1, 2, ou 3 ligações duplas. O termo "heterocíclico" também inclui grupos bicíclicos em que qualquer um dos anéis heterocíclicos acima é fundido a um anel de benzeno, um anel de cicloexano ou ciclopentano ou outro anel heterocíclico (por exemplo, indolila, quinolila, isoquinolila, tetraidroquinolila, benzofurila, diidrobenzofurila ou benzotienila e os similares). Heterocíclicos incluem: pirrolidinila, tetraidrofurana, tetraidrotiofenila, piperidinila, piperazinila, azepano, azocano, morfolinila, isocromila, quinolinila, tetraidrotriazina, tetraidropirazol, diidro-oxatol-4-ila, diidro-1*H*-isoindol, tetraidro-oxazolila, tetraidro-oxazinila, tiomorfolinila, tetraidropirimidinila, diololinila, octaidrobenzofuranila, octaidrobenzimidazolila, e octaidrobenzotiazolila.

q. "heterocíclica, opcionalmente substituída" refere-se a uma porção heterocíclica como definido imediatamente acima, em que até 4 átomos de carbono da porção heterocíclica podem substituídos por um substituintes, cada substituinte sendo independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, ciano, nitro, hidróxi, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, (C₁-C₂)alquila substituída por um ou mais halogênios, (C₁-C₂)alcóxi substituído por um ou mais halogênios, - C(O)-R², -C(O)-O-R², SR², SO₂R² e NR²R³, em que R² e R³ são como definido acima. Qualquer átomo de nitrogênio dentro de tal anel heterocíclico pode opcionalmente ser substituído por (C₁-C₆) alquila, se tal substituição for quimicamente permissível.

r. Agonistas de estrogênio são aqui a seguir definidos como compostos químicos capazes de ligação para os locais do receptor de estrogênio no tecido de mamífero, e imitando as ações do estrogênio em um ou mais tecidos.

s. Antagonistas de estrogênio são aqui a seguir definidos como compostos químicos capazes de ligação para os locais de receptor de estrogênio em tecidos de memíferos, e bloqueio de ações de estrogênio em um ou mais tecidos.

t. Agonistas parciais de estrogênio são definidos como compostos químicos capazes de ligação para os locais de receptor de estrogênio em

tecido de mamífero, e fazer surgir(em) resposta(s) farmacológica(s) consistente(s) com aquelas da substância do tipo estrogênio com afinidade de receptor de estrogênio mais fraca.

5 u. Agonistas seletivos de tecido de estrogênio são definidos como compostos químicos capazes de ligação para os locais de receptor de estrogênio no tecido de mamífero, e que fazem surgir resposta(s) farmacológica(s) em alguns mas não em todos os tecidos, ou em graus maiores ou menores em alguns tecidos, consistente com aquele de um agonista de receptor de estrogênio.

10 v. "farmaceuticamente aceitável" significa para uso em ou sobre mamíferos.

 w. "sais" pretende referir-se aos sais farmaceuticamente aceitáveis e aos sais apropriados para uso em processos industriais, tais como a preparação do composto.

15 x. "sais farmaceuticamente aceitáveis" pretende referir-se tanto aos sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitável" ou "sais de adição básica farmaceuticamente aceitáveis" dependendo da estrutura real do composto.

20 y. "sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis" é destinado a se aplicar para qualquer sal de adição de ácido orgânico ou inorgânico não tóxico dos compostos de base representados pela Fórmula I ou qualquer um de seus intermediários. Ácidos inorgânicos ilustrativos que formam sais apropriados incluem ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e sais de metal de ácido tais como ortofosfato de monohidrogênio de sódio, e sulfato de hidrogênio de potássio. Ácidos orgânicos ilustrativos, que formam sais apropriados incluem ácidos mono-, di-, e tricarboxílicos. Ilustrativos de tais ácidos são por exemplo, ácidos glicólico, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzóico, hidróxi-benzóico, fenilacético, cinâmico, salicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, p-toluenossulfônico, e ácidos sulfônicos tais como ácido metano sulfônico e ácido 2-hidroxietano sulfônico. Tais sais podem existir tanto em uma forma hidratada ou substancialmente anidro. Em

25

30

geral, os sais de adição de ácido desses compostos são solúveis em água e vários solventes orgânicos hidrofílicos.

z. "sais de adição básica farmacologicamente aceitáveis" é destinado a aplicação para qualquer sal de adição básica orgânico ou inorgânico não tóxico dos compostos representados pela Fórmula I, ou qualquer um de seus intermediários. Bases ilustrativas que formam sais apropriados incluem hidróxidos de metal de álcali ou de metal alcalino terroso tais como hidróxidos de sódio, potássio, cálcio, magnésio, ou bário; amônia, e aminas alifáticas, alicíclicas, ou orgânicas aromáticas tais como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, e picolina.

aa. "composto de Fórmula I", "compostos da invenção", e "compostos" são usados intercambialmente por toda a aplicação e devem ser tratados como sinônimos.

bb. "paciente" refere-se aos animais de sangue quente tais como, por exemplo, porcos da Índia, camundongos, ratos, gerbos, gatos, coelhos, cães, macacos, chimpanzés, macacos do rabo pelado, e seres humanos.

cc. "tratar" refere-se à capacidade dos compostos para mitigar, aliviar, ou diminuir a progressão da doença (ou condição) do paciente ou qualquer lesão de tecido associada com a doença.

dd. "isômero" significa "estereoisômero" e "isômero geométrico" como definido abaixo.

ee. "estereoisômero" significa compostos que possuem um ou mais centros quirais e cada centro pode existir na configuração de R ou S. Estereoisômeros incluem todas as formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas como também como também racematos e misturas dos mesmos.

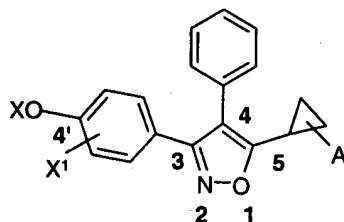
ff. "isômero geométrico" significa compostos que podem existir em formas cis, trans, anti, *entgegen* (E), e *zusammen* (Z) como também dos mesmos.

Alguns dos compostos da fórmula (I) podem existir como isômeros geométricos. Os compostos da fórmula (I) podem possuir um ou mais centros assimétricos, dessa maneira existindo como duas ou mais formas

estereoisoméricas. A presente invenção inclui todos os estereoisômeros individuais e isômeros geométricos dos compostos da fórmula (I) e misturas dos mesmos. Enantiômeros individuais podem ser obtidos por separação quiral, usando blocos de construção sintética disponível, incorporando o centro assimétrico relevante com a estereoquímica apropriada na síntese, ou por síntese assimétrica começando com blocos de construção sintética aquiral.

Além disso, os compostos da presente invenção podem existir em formas não solvatadas como também solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol, e os similares. Os compostos podem também existir em um ou mais estados cristalinos, isto é polimorfos, ou eles podem existir como sólidos amorfos. Todas essas tais formas são abordados pelas reivindicações.

Todos os compostos de Fórmula I são derivados de isoxazol. Para ainda exemplificar a invenção, o sistema de numeração para este anel e seus padrões de substituição são apresentados abaixo:



A posição 3 do anel de isoxazol será sempre substituída por um anel de fenila, substituído na posição 4'- com um grupo hidroxila (ou qualquer outro grupo de proteção apropriado conhecido na técnica). Esse anel de fenila pode opcionalmente ser ainda substituído como descrito acima. A posição 4 do anel de isoxazol será também substituída com um anel de fenila. Como descrito acima, esse anel de fenila **não será** substituído. A position 5 do anel de isoxazol será substituída com uma porção de ciclopropila. Essa porção de ciclopropila pode opcionalmente ser substituída como descrito acima pelo substituinte A. A pode estar ligado a qualquer uma das posições 1', 2', ou 3' do anel de ciclopropila (tipicamente posição 1').

Modalidades mais específicas da invenção incluem compostos

de Fórmula I em que:

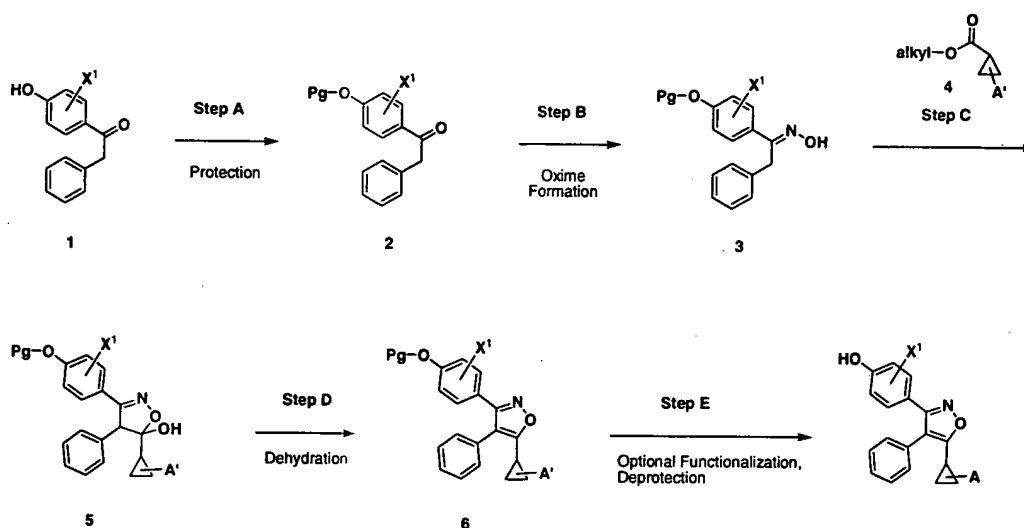
- i) em que X^1 está ausente e X é representado por hidrogênio,
- ii) em que X^1 está ausente, X é representado por hidrogênio, e A é representado por C_1 - C_6 alquila, opcionalmente substituída,
- 5 iii) em que X^1 está ausente, X é representado por hidrogênio, e A é representado por hidroxialquila,
- iv) em que X^1 está ausente, X é representado por hidrogênio, e A está ligado à posição 1' e é representado por metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, ou sec-butila, em que qualquer grupo alquila pode ser
- 10 opcionalmente substituído por hidroxila ou halogênio,
- v) em que X^1 está ausente, X é representado por hidrogênio, e A está ligado à posição 1' e é representado por $(CH_2)_z-COOR$, em que z é 0 ou 1, e R é (C_1-C_6) alquila, opcionalmente substituída,
- vi) em que X^1 está ausente, X é representado por hidrogênio, e A
- 15 está ligado à posição 1' e é representado por $(CH_2)_zOCOR$, em que z é 1 ou 2, e R é (C_1-C_6) alquila opcionalmente substituída, ou (C_3-C_{10}) cicloalquila,
- vii) em que X^1 está ausente, X é representado por hidrogênio, e A está ligado à posição 1' e representado por $(CH_2)_z-OR$, em que z é 1, 2, ou 3 e R é (C_1-C_6) alquila, opcionalmente substituída.

20 Síntese

Os compostos de Fórmula I podem ser preparados usando métodos análogos àqueles conhecidos na técnica para a preparação de isoxazóis. A atenção do leitor é direcionada para Wakefield, B. J. Produto classe 9: isoxazóis. *Science of Síntese*, 11, 2002, 229-288 para uma descrição de

25 tais reações. O esquema I abaixo provê uma visão geral dessa tal técnica:

Scheme I. General Preparation of Isoxazoles



[Legendas da figura:]

- (1) Esquema I: Preparação Geral de Isoxazóis
- (2) Etapa A (3) Etapa B (4) Alquila-O (5) Etapa C
- (6) Proteção (7) Formação de Oxima (8) Etapa D
- (9) Etapa E (10) Desidratação
- (11) Funcionalização opcional, desproteção

5

10

O material de partida no Esquema I da Reação é 4-hidroxifenila benzila cetona (X¹ isH), cuja estrutura está delineada acima como composto 1. Este composto está comercialmente disponível. Os métodos para sua síntese estão descritos em *Synthetic Communications*, 33(14), 2003, 2519-2530; *Journal of Organic Chemistry*, 65(8), 2000, 2322-2330; *Tetrahedron*, 56(37), 2000, 7199-7203; *Synlett*, (12), 2000, 1777-1778.

15

A etapa inicial da síntese é colocar um grupo de proteção (Pg) na função de hidroxila de composto 1, como delineado acima na Etapa A. Qualquer número de grupos de proteção conhecidos pode ser utilizado. Exemplos incluem terc-butiladimetilsilila ("TBDMS"), metoximetil("MOM"), metila, benzila, etc. A atenção do leitor é direcionada para T.W. Greene, Protective Grupos in Organic Síntese, John Wiley & Sons, New York, 1991, para uma descrição de grupos e métodos de proteção em potencial para colocação de tais grupos no composto 1. Alternativamente, a reação de proteção pode ser omitida e a reação de formação de oxima, delineada na Etapa B,

20

pode ser executada diretamente sobre o composto 1.

Na Etapa B, a cetona do composto 2 é convertida em uma função de oxima usando técnicas conhecidas na técnica. A atenção do leitor é dirigida para os avanços recentes na química de oximas, Organic Preparations and Procedimentos International (2000), 32(3), 235-264 para uma descrição de tais reações. Tipicamente, o composto 2 é contactado com um excesso de uma base, tal como acetato de sódio, a temperatura ambiente em um solvente prótico, tal como etanol. Um excesso de cloridrato de hidroxilamina é depois introduzido e os reagentes são agitados por um período de tempo suficiente para permitir que a reação prossiga até a conclusão. O produto desejado, o composto 3, pode ser recuperado da zona de reação por extração, evaporação, filtragem, etc., como é conhecido na técnica. O composto 3 pode ser opcionalmente purificado, ou o bruto pode ser usado diretamente na Etapa C. Qualquer número de técnicas de purificação conhecidas pode ser utilizado (por exemplo HPLC, MPLC, cristalização, recristalização, etc).

Na Etapa C, uma reação é executada que forma o precursor para o anel de isoxazol que é um componente de todos os compostos de Fórmula I (isto é, uma 5-hidroxiisoxazolina). O anel de isoxazol pode ser formado usando técnicas analogamente conhecidas na técnica. A atenção do leitor é direcionada para *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 36(8), 1988, 3142-6; *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 22(2), 1985, 501-4; *Heterocycles*, 23(3), 1985, 571-83 para uma descrição de tais reações. Tipicamente o composto 3 é inicialmente contactado com um excesso de uma base forte, tal como n-butil lítio, a temperaturas abaixadas, em um solvente aprótico para permitir a desprotonação da oxima. Uma vez desprotonado o composto 3, um ou mais equivalentes do derivado de ciclopropila descrito pelo composto 4 é(são) adicionado(s) à reação. Os reagentes são agitados a temperaturas reduzidas até a reação estar completa. O produto desejado, o composto 5, pode ser isolado da reação por extração, evaporação, destilação, etc. como é conhecido na técnica. O composto 5 pode opcionalmente ser purificado por cromatografia ou outras habilidades conhecidas na técnica.

O derivado de ciclopropila, como descrito pelo composto 4, provê o substituinte na posição 5- do anel de isoxazol nos compostos finais. A' deverá ser representado pela porção desejada no produto final, ou por uma porção que pode ser prontamente transformada no substituinte desejado na Etapa E opcional. Tais derivados de cilopropila são conhecidos na técnica.

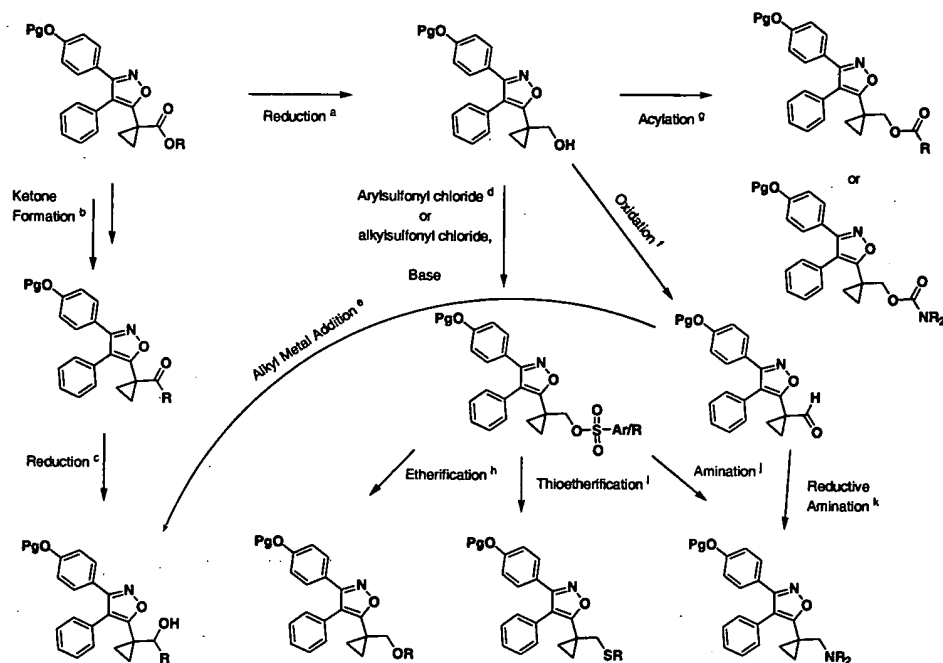
Na Etapa D, a porção de hidroxila localizada na posição 5 do anel de 5-hidroxiisoxazolina é eliminada, permitindo a geração do isoxazol desejado. Isso pode ser realizado contatando o composto 5 com um ácido forte, tal como um ácido *para*-tolueno sulfônico, em temperaturas elevadas (isto é refluxo) por um período de tempo suficiente para permtir a reação prosseguir até a conclusão. O produto desejado, que é descrito pelo composto 6, pode ser isolado da reação por extração, evaporação, destilação etc. como é conhecido na técnica. O composto 6 pode opcionalmente ser purificado por cromatografia ou outras habilidades conhecidas na técnica.

O número de reações executadas na Etapa E e a ordem em que essas reações são executadas dependerá do produto final desejado e se A' representa o substituinte requerido no produto final. Se A' representa a porção desejada no produto final, então o composto 6 está sujeito a uma reação de desproteção em que o grupo de proteção, Pg, é removido da molécula. Essa desproteção pode ser exectada como é conhecido na técnica. Tipicamente, o composto 6 é contatado com um ácido, tal como ácido clorídrico, em temperaturas elevadas por período de tempo suficiente para permitir que a reação prossiga até a conclusão. O produto desejado de Fórmula I pode ser isolado da reação por extração, evaporação, destilação, etc. como é conhecido na técnica. O composto pode depois ser purificado por cromatografia ou outras habilidades conhecidas na técnica.

Se A' não representa a porção final, então uma ou mais reações serão executadas para gerar o produto final. Métodos para incorporar tais grupos funcionais em um anel de ciclopropila são conhecidos na técnica. A título de exemplo ilustrativo, o Esquema II abaixo descreveu a preparação de alcoóis, ésteres, tioéteres, sulfonatos, aminas, cetonas, amidas, etc e provê citações da literatura que fornecem métodos generalizados para executar

tais reações.

Scheme II. General Optional Functionalization (Step E from Scheme I)



[Legendas da figura:]

(1) Esquema II. Funcionalização Opcional Geral (Etapa E do Esquema I)

5

(2) Redução (3) Acilação (4) Formação de Cetona

(5) Cloreto de Arilsulfonil ou cloreto de aquilsulfonis, Base

(6) Oxidação (7) Redução (8) Adição de Metal de Alquila

(9) Eterificação (10) Tioeterificação (11) Aaminação

(12) Animação Redutiva

10 ^a Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. *Tetrahedron Letters*, 1962, 619-20.

^b Singh, Jaimala; et al. *Journal fuer Praktische Chemie* (Weinheim, Germany), 2000, 342(4), 340-347.

^c Wills, Martin; Hannedouche, Jerome. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 2002, 5(6), 881-891.

15 ^d March, J. *Advanced Organic Chemistry*, Third Edition, John Wiley & Sons, 1985, p. 444.

^e *ibid*, pp. 816-822.

^f Tidwell, Thomas T. *Organic Reactions* (New York) (1990), 39, 297-572.

^g Hudson, R. F. *Chimia*, 1961, 15, 394-399.

^h March, J. Advanced Organic Chemistry, Third Edition, John Wiley & Sons, 1985, pp. 342-343.

ⁱ *ibid*, pp. 360-362.

^j *ibid*, pp. 364-366.

5 ^k *ibid*, pp. 798-800.

Usos Médico e Cosmético

Como mencionado acima, os compostos de Fórmula I são moduladores de receptor de estrogênio e podem ser usados para aliviar condições receptividade ao estrogênio, doenças etc. A fim de exibir as propriedades terapêuticas descritas acima, os compostos necessitam ser administra-

10 dos em uma quantidade suficiente para modular a ativação do receptor de estrogênio. Esta quantidade pode variar dependendo da doença/condição particular que está sendo tratada, da gravidade da doença/condição do paciente, do paciente, do composto em particular que está sendo administrado, a

15 via de administração, e a presença de outros estados de doença subjacentes dentro do paciente etc. Quando administrados sistemicamente, os compostos tipicamente exibem seu efeito em uma faixa de dosagem de cerca de 0,1 mg/kg/dia a cerca de 1000 mg/kg/dia para qualquer uma das doenças ou condições listadas acima. A administração diária repetitiva pode ser desejá-

20 vel e vai variar de acordo com as condições esboçadas acima.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados através de uma variedade de vias. Eles podem ser administrados oralmente. Os compostos podem também ser administrados parenteralmente (isto é, subcutaneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitoneal-

25 mente, ou intratecalmente), retalmente ou topicamente.

Em uma modalidade típica, os compostos são administrados topicamente. A administração tópica é especialmente apropriada para condições dérmicas tais como rugas, lesão devida à luz, sebo em excesso etc. A dose vai variar, mas como uma diretriz geral, o composto estará presente

30 em um veículo dermatologicamente aceitável em uma quantidade de cerca de 0,01 a 50 % de peso/peso, e mais tipicamente de cerca de 0,1 a 10 % em peso/peso. A preparação dermatológica será aplicada na área afetada de 1

a 4 vezes por dia. "Dermatologicamente aceitável" refere-se a um veículo que pode ser aplicado na pele ou no cabelo, e que permite que a droga se espalhe no local de ação. Mais especificamente, refere-se ao local em que a modulação da ativação de um receptor de estrogênio é desejada.

5 Como mencionado acima, o envelhecimento pode ter um impacto prejudicial sobre a aparência da pele. Isso pode ser exacerbado por fatores ambientais tais como banho de sol freqüente, uso de salão de beleza de bronzeamento, fumo etc. A idade e os níveis de estrogênio diminuídos podem resultar em uma pele que parece enrugada, murcha, pintada, danificada
10 pela luz etc.

 A idade e os níveis de estrogênio diminuídos estão também associados com mudanças fisiológicas e bioquímicas nos tecidos dérmico e epidérmico. Esses incluem diminuições na taxa mitótica de queratinócitos, mudança na espessura dérmica, diminuição de glicosaminoglicanos, diminuições do colágeno solúvel, e uma diminuição na excreção urinária de hidroxiprolina, uma medida de diminuição da renovação do colágeno. As diminuições na síntese de componentes extracelulares leva aos problemas cosméticos descritos acima.

 Os compostos de Fórmula I podem ser usados para neutralizar
20 os efeitos da idade e a diminuição dos níveis de estrogênio. Os compostos estimularão a mitose em fibroblastos, levando a níveis de colágeno, elastina, e glicosaminoglicanos aumentados. Isto por sua vez gradualmente levará a um aumento na espessura dérmica, elasticidade intensificada, umidade melhorada etc. Isso por sua vez levará a aparência subjetiva intensificada (isto
25 é uma mitigação das rugas).

 Os compostos podem também ser usados topicamente para diminuir a produção de sebo. O sebo é composto de triglicerídeos, ésteres de cera, ácidos graxos, ésteres de esterol e esqualeno. A sebo é produzido nas células acinar das glândulas sebáceas e se acumulam à medida que essas
30 células envelhecem. Na maturidade, o acinar destói as células, liberando sebo para dentro do duto lumenal de tal maneira que ele pode ser depositado na superfície da pele.

Em alguns indivíduos, uma quantidade excessiva de sebo é secretada sobre a pele. Isto pode ter diversas conseqüências adversas. Ela pode exacerbar a acne, uma vez que o sebo é a principal fonte de alimentação para *Propionbacterium acnes*, o agente causador de acne. Ela pode fazer a pele ter uma aparência gordurosa, tipicamente considerada cosmeticamente não atraente.

A formação de sebo é regulada por fatores de crescimento e uma variedade de hormônios incluindo o estrogênio. O mecanismo celular e molecular, através do qual os estrogênios exercem sua influência sobre a glândula sebácea, não tem sido totalmente elucidado. Entretanto, a experiência clínica documenta o impacto que os estrogênios têm sobre a produção de sebo. Dessa maneira, os compostos de fórmula I inibem a secreção de sebo e, assim, reduzem a quantidade de sebo sobre a superfície da pele. Os compostos podem ser usados para tratar uma variedade de doenças dérmicas tais como acne ou dermatite seborréica.

Além de tratar doenças associadas com o excesso de produção de sebo, os compostos podem também ser usados para realizar um efeito cosmético. Alguns consumidores acreditam que são atormentados por glândulas sebáceas superativas. Eles acham que a pele deles é oleosa e portanto não é atraente. Esses indivíduos podem utilizar os compostos de Fórmula I para diminuir a quantidade de sebo sobre a pele deles. Diminuindo a secreção de sebo mitigará a pele oleosa em indivíduos atormentados com tais condições.

Os compostos podem também ser usados para tratar hiperplasia sebácea. Hiperplasia sebácea é o termo usado para as glândulas sebáceas aumentadas que se vê na pele de pessoas de meia idade e mais velhas. Mais tipicamente elas ocorrem na testa e nas bochechas. Embora essas glândulas aumentadas não sejam prejudiciais, muitos indivíduos acham que cosmeticamente elas não são atraentes. A isotretinoína, que reduz a secreção de sebo, tem sido apresentada para reduzir o tamanho dessas glândulas aumentadas. Dessa maneira, reduzindo a secreção do sebo, esses compostos irão também aliviar a hiperplasia sebácea.

Em adição ao tratamento de condições dérmicas, os compostos podem ser usados sistemicamente para tratar condições, distúrbios, ou estados doentes que são pelo menos parcialmente mediados por uma deficiência ou excesso de estrogênio. Os compostos desta invenção são úteis no

5 tratamento de pacientes perimenopáusico, menopáusico, ou pós-menopausal em que os níveis de estrogênios endógenos produzidos são grandemente diminuídos. A menopausa é geralmente definida como o último período menstrual natural e é caracterizada pela cessação da função ovariana, levando à diminuição substancial da circulação do estrogênio na corrente

10 sangüínea. Como usado aqui a seguir, a menopausa também inclui condições de produção de estrogênio diminuídas que podem ser cirurgicamente, quimicamente ou ser causadas por um estado de doença que leva à diminuição prematura ou cessação da função ovariana.

Os compostos desta invenção são também úteis na inibição ou

15 para tratar outros efeitos da perda de estrogênio incluindo, fluxo de calor, atrofia vaginal ou vulvar. Vaginite atrófica, secura vaginal, prurido, dispareunia, disuria, urina freqüente, incontinência urinária, infecções do trato urinário. Outros usos do trato reprodutor incluem o tratamento ou inibição de sangramento uterino disfuncional. Os compostos são também úteis para tratar

20 ou inibir a endometriose.

Os compostos desta invenção são também úteis para inibir ou tratar doença de Alzheimer, declínio cognitivo, diminuição da libido, demência senil, distúrbios neurodegenerativos, depressão, ansiedade, insônia, esquizofrenia, e infertilidade. Os compostos desta invenção são também úteis

25 para tratar ou inibir o crescimento de tecido anormal maligno incluindo glomerulosclerose, hipertrofia prostática, leiomiomas uterinos, câncer de mama, escleroderma, fibromatose, câncer endometrial, síndrome ovariana policística, pólipos endometriais, doença de mama benígna, adenomiose, câncer ovariano, melanoma, câncer de próstata, cânceres do cólon, cânceres do

30 SNC, tais como glioma ou astioblastomia.

Os compostos desta invenção são também úteis na diminuição de colesterol, triglicerídeos, Lp(a), e níveis de LDL; inibir ou tratar hipercoles-

teremia, hiperlipidemia, doença cardiovascular, aterosclerose, doença vascular periférica, restenose, e vasoespasmos, e inibição de lesão da parede vascular de eventos celulares que conduzem à lesão vascular mediada imune. Os compostos desta invenção são também úteis para tratar distúrbios associados com inflamação ou doenças autoimunes, incluindo doença intestinal inflamatória (doença de Crohn, colite ulcerativa, colite indeterminada), artrite (artrite reumatoide, espondiloartropatias, osteoartrite), pleurisia, isquemia/lesão por reperfusão (por exemplo acidente vascular cerebral, rejeição a transplante, infarto do miocárdio etc.), asma, artrite de célula gigante, prostatite, uveíte, psoríase, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e sépsis.

Os compostos desta invenção são também úteis em tratar ou inibir distúrbios oculares incluindo cataratas, uveíte, e degeneração macular. Os compostos desta invenção são também úteis no tratamento ou inibição de distúrbios metabólicos tais como diabetes tipo II, metabolismo de lipídeos, apetite (por exemplo anorexia nervosa e bulimia). Os compostos desta invenção são também úteis no tratamento ou inibição de distúrbios de sangramento tais como telangiectasia hemorrágica hereditária, sangramento uterino disfuncional, e combate ao choque hemorrágico. Os compostos desta invenção são também úteis nos estados de doença em que a amenorréia é vantajosa, tais como leucemia, ablações endometriais, doença renal ou hepática crônica, ou doenças ou distúrbios de coagulação. Os compostos desta invenção podem ser usados como um agente contraceptivo, particularmente quando combinados com uma progestina. Os compostos podem também ser usados para estimular a cura de ferimentos.

Formulações

Se desejado, os compostos podem ser administrados diretamente sem qualquer veículo. Entretanto, para facilitar a administração, eles serão tipicamente formulados em veículos farmacêuticos. Da mesma maneira, eles serão mais tipicamente formulados em veículos dermatológicos ou cosméticos. Neste pedido os termos "veículo dermatológico" e veículo "cosmético" estão sendo usados intercambiavelmente. Eles se referem às formu-

lações projetadas para administração diretamente sobre a pele ou cabelo. Composições farmacêuticas e cosméticas podem ser fabricadas utilizando as modalidades conhecidas na técnica. Tipicamente, uma quantidade eficaz do composto será admisturada com um veículo farmacêuticamente/cosmeticamente aceitável.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados em preprações sólidas ou líquidas tais como cápsulas, pilulas, comprimidos, pastilhas, fusões, pós, suspensões, ou emulsões. As formas de dosagem sólida podem ser cápsulas do tipo de gelatina comum contendo, for exemplo, surfactantes, lubrificantes e agentes de enchimento inertes tais como lactose, sacarose e amido de milho, ou elas podem ser preparações de liberação sustentada.

Em outra modalidade, os compostos de Fórmula I podem ser em forma de comprimidos com bases de comprimido convencionais tais como lactose, sacarose, e amido de milho em combinação com aglutinantes, tais como acácia, amido de milho ou gelatina, agentes desintegrantes tais como amido de batata ou ácido algínico, e um lubrificante tal como ácido esteárico ou estearato de magnésio. Preparações líquidas são preparadas dissolvendo o ingrediente ativo em um solvente aquoso ou não-aquoso farmacêuticamente aceitável, que pode também conter agentes de suspensão, agentes adoçantes, agentes flavorizantes e agentes conservantes como são conhecidos na técnica.

Para administração parenteral, os compostos podem ser dissolvidos em um veículo farmacêutico fisiologicamente aceitável e administrados ou como uma solução ou uma suspensão. Ilustrações de veículos farmacêuticos apropriados são água, salmoura, soluções de dextrose, soluções de frutose, etanol, ou óleos de animal, vegetativo, ou de origem sintética. O veículo farmacêutico pode também conter conservntes, tampões etc., como são conhecidos na técnica. Quando os compostos estão sendo administrados intratecalmente, eles podem também ser dissolvidos no fluido cerebrospinal como é conhecido na técnica.

Os compostos desta invenção serão tipicamente administrados

topicalmente. Como usado aqui a seguir, tópica refere-se à aplicação dos compostos (e veículo opcional) diretamente para a pele e/ou cabelo. A composição tópica, de acordo com a presente invenção, pode ser na forma de soluções, loções, pomadas, cremes, ungüentos, lipossomas, *sprays*, gel, espumas, bastões de rolamento, ou qualquer outra formulação rotineiramente usada em dermatologia.

Dessa maneira, um modalidade adicional refere-se a composições cosméticas ou farmacêuticas, em particular composições dermatológicas, que compreendem pelo menos um dos compostos correspondentes à Fórmula I acima. Tais composições dermatológicas conterão de 0,001% a 10% em p/p dos compostos em admixtura com um veículo dermatologicamente aceitável, e mais tipicamente, de 0,1 a 5 % em p/p dos compostos. Tais composições serão tipicamente aplicadas de 1 a 4 vezes por dia. A atenção do leitor é dirigida para Remington's Pharmaceutical Science, Edição 17, Mack Publishing Co., Easton, PA para uma discussão sobre como preparar tais formulações. Essas composições são preparadas de acordo com os métodos usuais. As quantidades dos vários constituintes nas composições dermatológicas de acordo com a invenção, são aquelas convencionalmente usadas nos campos considerados.

Os medicinais e cosméticos que contêm os compostos da invenção serão tipicamente embalados para distribuição no varejo (isto é, um artigo de fabricação). Tais artigos serão rotulados e embalados de uma maneira para instruir o paciente sobre como usar o produto. Tais instruções incluirão a condição a ser tratada, a duração do tratamento, o esquema de dosagem etc.

Os compostos de Fórmula I podem também ser admisturados com qualquer veículo inerte e utilizados em ensaios de laboratório a fim de determinar a concentração dos compostos dentro do soro, urina etc. do paciente como é conhecido na técnica. Os compostos podem também ser usados como uma ferramenta de pesquisa.

EXEMPLOS

Na discussão acima e nos exemplos abaixo, as abreviaturas a

seguir têm os seguintes significados. Se uma abreviatura não for definida, ela tem seu significado geralmente aceito.

Reagentes e Solventes Químicos

	ACN	=	acetonitrila
5	BuLi ou <i>n</i> BuLi	=	<i>n</i> -butilalítio
	CDI	=	1,1'-carbonildiimidazol
	DCC	=	1,3-dicicloexilcarbodiimida
	DCM	=	diclorometano
	DIBAL-H	=	hidreto de diisobutilalumínio
10	DMA	=	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMAP	=	4-dimetilaminopiridina
	DMF	=	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	=	dimetilsulfóxido
	EtOAc	=	acetato de etila
15	EtOH	=	etanol
	HCl	=	ácido clorídrico
	IPA	=	álcool de isopropila
	IBx	=	1 óxido de 1-hidróxi-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-ona
	LDA	=	diisopropilamida de lítio
20	MeOH	=	metanol
	MTBE	=	éter de metiltectbutila
	NaOAc	=	acetato de sódio
	NMP	=	1-metil-2-pirrolidinona
	<i>p</i> -TsOH	=	ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
25	<i>p</i> -TsOH•H ₂ O	=	monoidrato de ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
	pyr	=	piridina
	TBAF	=	fluoreto de tetrabutilamonio
	TBDMSCI	=	cloreto de <i>terc</i> -butiladimetilsilila
	TFA	=	ácido trifluoroacético
30	TFAA	=	anidro trifluoroacético
	THF	=	tetraidrofurano
	MSOH	=	ácido metano sulfônico

TSOH = ácido tolueno sulfônico

Grupos Funcionais Químicos

Ac = acetila

AcO = acetóxi

5 BOC ou Boc = *tert*-butoxicarbonila

CBZ = benziloxycarbonila

Et = etila

EtO = etóxi

LG = grupo de partida

10 Me = metila

MeO = metóxi

MOM = metoximetila

Pg = grupo de proteção

TBDMS ou TBS = *tert*-butildimetilsilila

15 Cromatografia

HPLC = Cromatografia líquida de pressão alta

LC/MS or LCMS= cromatografia líquida- espectrometria de massa

MPLC = cromatografia líquida de pressão média

p-TLC = cromatografia de camada fina preparatória

20 TLC = cromatografia de camada fina

Espectrometria de Massa

APCI = ionização química da pressão atmosférica

APCI⁺ = ionização química da pressão atmosférica, ionização positiva

25 APCI⁻ = ionização química da pressão atmosférica, ionização negativa

ESI = ionização de electrospray

ES⁺ = ionização positiva de electrospray

ES⁻ = ionização negativa de electrospray

30 max = máxima

MS = espectrometria de massa

m/z = relação massa-para-carga

Ressonância Magnética Nuclear

	bd	=	doubleto amplo
	bm	=	multipleto amplo
	bs	=	singleto amplo
5	d	=	dubleto
	dd	=	dubleto de doubletos
	dq	=	dubleto de quartetos
	dt	=	dubleto de tripletos
	Hz	=	hertz
10	J	=	acoplamento constante
	m	=	multipleto
	MHz	=	megahertz
	NMR	=	ressonância magnética nuclear
	q	=	quarteto
15	s	=	singleto

Unidades de Medida

	eq.	=	equivalentes
	g	=	gramas
	h	=	horas
20	<u>M</u>	=	molar
	M%	=	percentagem em mol
	meq	=	miliequivalentes
	mg	=	miligramas
	min	=	minutos
25	mL	=	mililitros
	mm	=	milímetros
	mmol	=	milimoles
	<u>N</u>	=	normal
	□L	=	microlitros
30	<u>Outros</u>		
	o/n	=	durante a noite
	rt	=	temperatura ambiente

v/v = relação volume para volume

Os métodos analíticos gerais usados nos Exemplos demonstrados abaixo, a menos que especificamente estabelecido de outra maneira:

Pontos de fusão são determinados em um aparelho de ponto de fusão Thomas-Hoover Uni-Melt ou Mettler Toledo e estão incorretos.

Espectros de 400 MHz ^1H (e 100 MHz ^{13}C) NMR são obtidos em um espectômetro Varian Inova equipado com uma sonda ATB, dois canais RF e um trocador de amostra SMS-100 por Zymark. Os espectros são geralmente adquiridos a 25°C. Rotinas de alto ganho de travamento automatizado difusas de gradiente H2 automatizado são empregadas. As amostras são usualmente produzidas em 20 Hz para experimentos 1D. Espectros ^1H NMR são adquiridos usando pulsos de ângulo de extremidade de 45°, 1,0 segundos de atraso de reciclo, e 16 varreduras em uma resolução de 0,2 Hz/ponto. A janela de aquisição é tipicamente 6400 Hz de +14 a -2 ppm (Referência TMS @ 0 ppm), e processamento sem ampliação de linha. O tempo de aquisição típico é de 100 segundos. O espectros ^{19}F NMR são adquiridos usando pulsos de ângulo de inclinação de 30-graus, 1,0 segundo de demora de reciclagem, e 16 varreduras em uma resolução de 0,6 Hz/ponto. A janela de aquisição é tipicamente 82 KHz de +20 a -200 ppm (Referência $\text{CFCl}_3 = 0$ ppm) e o processamento é com 0,6 Hz de ampliação de linha. O tempo de aquisição típico é 40 segundos. Espectros regulares ^{13}C NMR são adquiridos usando pulsos de ângulo de inclinação de 45°, 0,2 segundos de demora de reciclagem e 512 varreduras em uma resolução de 0,7 Hz/ponto. A largura dos epectros é tipicamente 23 KHz de +220 a -10 ppm (Referência TMS @ 0 ppm). O desacoplamento de próton é aplicado continuamente, e a ampliação de linha de 0,7 Hz é aplicada durante o processamento. O tempo de aquisição típico é 102 minutos.

Espectros de massa de ionização por pressão atmosférica de íon positivo e negativo (APCI) são obtidos em um espectômetro de massa Micromass Platform LC operando em modo de Open Access (Acesso Aberto). As amostras são introduzidas por injeção de "loop" usando um autoamostrador de Gilson 215 em uma fase móvel de 80:20 acetonitrila:água flu-

indo a 200 $\mu\text{L}/\text{min}$ distribuído por Hewlett-Packard HP1100 HPLC. A fonte do espectrômetro de massa e as temperaturas das sondas são 150°C e 450°C, respectivamente. A voltagem do cone é tipicamente 15 V enquanto o pino da corona é mantido a 3,5 kV em íon positivo e 3,0 kV em modo de íon negativo. Espectros de massa de ionização por electrospray de íon positivo e negativo (ES) são obtidos em um espectrômetro de massa quádruplo unido Waters Micromass ZQ.

5 Rotações específicas são medidas a 589 nm ou em um polarímetro Perkin Elmer Model 341 ou um Rudolph Research Analytical Model Autopol IV a 25°C.

A espectrometria de massa cromatográfica líquida é realizada em instrumentos de Agilent LC-MSD usando colunas de 50 x 4,6 mm Phenomenex Develosil Combi RP3 a 45°C e um gradiente (quer seja de 98, 90, 70, 50, 25 ou 10 a 2% de água durante 3,5 minutos depois mantendo por 0,5 minuto) de acetonitrila e água com 0,1% de ácido fórmico medindo a absorvência a 254 e 214 nm.

15 A HPLC é realizada usando um Phenomenex Luna 5 micron C18 150 x 4,6 mm de coluna de fase reversa ou um ACE 5 micron C18 150 x 4,6 mm de coluna de fase reversa e um gradiente de água e acetonitrila com 0,1% TFA ou ácido fórmico (tipicamente 80:20 a 90:10 durante 15 minutos) com uma taxa de fluxo de 1,5 mL/min medindo a absorvência a 280, 254, e 214 nm.

A HPLC preparatória em série é realizada em uma coluna de 150 x 21,2 mm Phenomenex Luna C18 depurando com um gradiente de acetonitrila e água com 0,1% de ácido fórmico ou uma coluna 150 x 21,2 mm Gemini C18 depurando com um gradiente de acetonitrila e água com 0,1% de hidróxido de amônio.

25 A HPLC quiral analítica é realizada usando uma coluna de 150 x 4,6 mm Chiralcel OJ-H e um gradiente de hexanos e isopropanol.

30 A HPLC quiral preparatória é realizada usando ou uma coluna de 250 x 21,2 mm Chiralcel OJ-H e um gradiente de hexanos e isopropanol ou por cromatografia fluida supercrítica sobre uma coluna de 250 x 21,2 mm

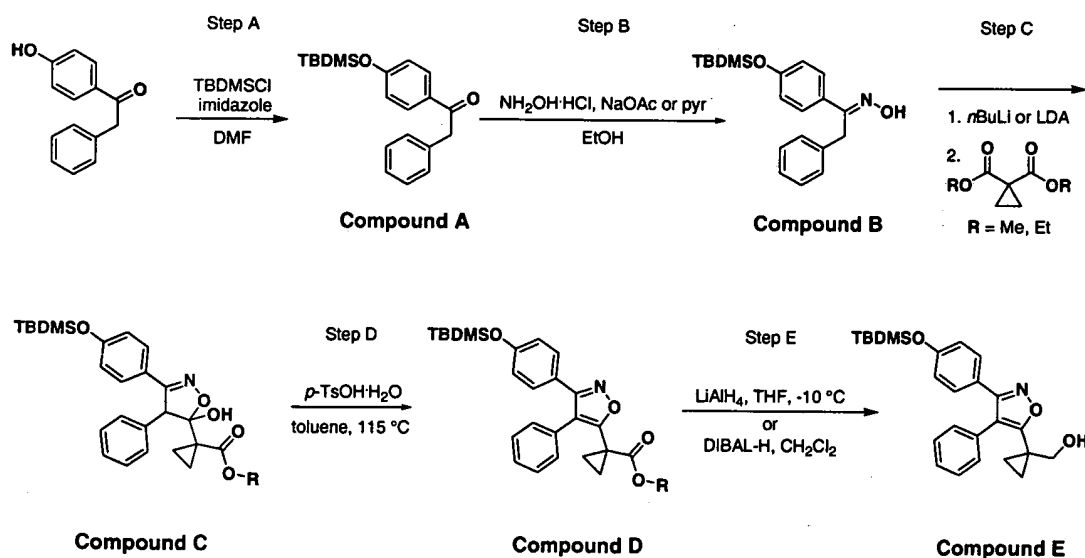
Chiralcel OJ-H e um gradiente de metanol e dióxido de carbono.

A cromatografia instantânea é executada usando colunas de sílica gel pré-embaladas (Analogix, Isco, ou Biotage) tipicamente depurando com um gradiente de hexanos e acetato de etila, a menos que seja de outra maneira indicado.

Exemplo 1

O Exemplo 1 ilustra as Etapas A-E do Esquema de Reação I, em que A' é modificado na Etapa E para introduzir a porção desejada no anel de ciclopropila. Os intermediários produzidos neste Exemplo são utilizados nos exemplos subseqüentes e são referidos pelas letras apresentadas abaixo nos exemplos subseqüentes.

Scheme III. Preparation of Example 1, Compounds A-E



[Legendas da figura acima:]

(1) Esquema III: Preparação do Exemplo 1, Compostos A-E

(2) Etapa A (3) Etapa B (4) Etapa D (5) Imidazol (6) or = ou

(7) or = ou (8) Composto A (9) Composto B (10) Etapa D

(11) Etapa E (12) tolueno (13) Composto C (14) Composto D

(15) Composto E

Etapa A)

Composto A: 1-[4-(*tert*-Butila-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-fenila-etanona

A uma solução por agitação compreendida de 4-hidroxifenil benzil cetona (650 g) em THF (5.5 L) a temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionado cloreto de *terc*-butildimetilsilila (692 g, 4,59 mols) e imidazol (354 g,). A mistura de reação é agitada durante uma noite e
 5 é depois concentrada sob pressão reduzida. O evaporado é dissolvido em, ou lavado com, água e salmoura, é secado sobre Na₂SO₄ nidroso, e é concentrado sob pressão reduzida para produzir um sólido. O sólido é triturado com pentano. Os sólidos triturados são coletados por filtragem para produzir um sólido (850 g.) O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para dar
 10 um sólido. Este sólido é triturado com pentano e os sólidos resultantes são coletados por filtragem para prover uma segunda safra de sólido (108 g), que produziu um total de 958 g de Composto A.

Etapa B)

Composto B: oxima de 1-[4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-fenil-etanona

15 A uma suspensão por agitação compreendida de 1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-fenil-etanona (composto A, 955 g) em etanol (8 L) é adicionado piridina (4 L) e cloridrato de hidroxilamina (610 g). A mistura resultante é aquecida a 100 °C durante duas horas e subsequêntemente agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação é concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo que é dissolvido em
 20 acetato de etila. A solução é lavada com 5 % de ácido cítrico aquoso e salmoura. A camada orgânica é separada, é secada sobre Na₂SO₄ anidro, e é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é triturado com pentano. Os sólidos triturados são coletados por filtragem para produzir um produto sólido (480 g.) O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e aquele concentrado é triturado com pentano. Os sólidos são coletados por filtragem para prover outra safra de produtos sólidos (320 g), que produziu um total de
 25 800 g de Composto B.

Etapa C)

30 Composto C: metil éster de ácido 1-[3-[4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-5-hidróxi-4-fenil-4,5-diidro-isoxazol-5-ila}-ciclopropanocarboxílico

Um frasco de três gargalos de 1L secado no forno equipado com

barra de agitar magnética, válvula de entrada de gás de nitrogênio, e sonda de termômetro digital, e adição de funil foi carregado com oxima de 1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-2-fenila-etanona (Composto B, 26.6 g) e THF anidro (140 mL.) O vaso de reação é submergido em um banho de gelo-metanol equipado com um termômetro lendo -18 °C. A temperatura da solução interna é resfriada até -9.0 °C. Uma solução que consiste em *n*-butillítio a 2,5 M em hexano (31 mL, 78 mmol) é adicionada em gotas durante 25 minutos (-18 a -16 °C de temperatura do banho, -9,0 a -0.6 °C de temperatura da mistura interna), durante o tempo em que a cor da solução deixou de ser amarela, depois da adição das primeiras gotas, mudando para laranja na primeira temperatura final. A mistura da reação é agitada por três minutos enquanto a temperatura da mistura interna é resfriada até -3.3 °C (-14 °C de temperatura de banho.) Outros 31 mL de *n*-butillítio a 2,5 M em hexano é adicionado durante 11 minutos (-14 a -16 °C de temperatura de banho, -3.3 a -0.3 °C de temperatura de mistura interna com uma temperatura de pico por 31 minutos como a temperatura de mistura de interna resfriada até -10,1 °C (-14 °C de temperatura de banho.) Dimetil éster de ácido de ciclopropano-1,1-dicarboxílico (26,0 mL) é adicionado durante menos de um minuto para dar uma temperatura de mistura de interna de +4.6 °C (-13 °C de temperatura de banho.) A mistura da reação é agitada por uma hora e é resfriada com a adição da solução de salmoura (100 mL.) As camadas são separadas e a fase orgânica é secada em sulfato de magnésio anidro e é concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo (59,9 g.) O produto é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel para produzir o produto de espuma (24,0 g.)

Etapas D)

Composto D: metil éster de ácido 1-[3-[4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropanocarboxílico

1-[3-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-5-hidróxi-4-fenil-4,5-diidroisoxazol-5-ila]ciclopropanocarboxilato de metila (C, 42 g de Composto) é dissolvido em tolueno (100 mL) e hidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (1,7 g) é adicionado em forma de redemoinho. A mistura é aquecida durante um

- banho a vapor até a temperatura da mistura interna, medida com um termômetro digital, é elevada para 80 °C. A mistura é depois removida do banho a vapor e é tratada com água (50 mL.) As camadas são sacudidas e separadas e a fase de tolueno é secada sobre sulfato de magnésio anidro e é concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo que é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição através de um cartucho de sílica Analogix de 400 g com um gradiente (100 % hexanos a 35 % de acetato de etila sobre 1800 mL, ou três volumes de coluna) produziu um produto de óleo. O produto é dissolvido em clorofórmio e é reconcentrado sob pressão reduzida para produzir um resíduo que sólidoificou durante a noite sob vácuo alto para o produto sólido (32 g.)

Etapas E)

Composto E: (1-[3-[4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila)-metanol

- 15 A uma solução por agitação compreendida de metil 1-[3-(4-
[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenila)-4-fenilisoxazol-5-ila]ciclopropanocarboxilato
(Composto D, 29,9 g) em diclorometano (200 mL) a -78 °C sob uma atmosfera de argon é adicionada uma solução que consiste em hidreto de alumínio a 1,0 M de diisobutila em hexanos. A mistura de reação é agitada à medida
20 que é gradualmente aquecida a 10 °C durante a noite. Uma mistura de reação de agitação é resfriada em banho de gelo-água e é esfriada cuidadosamente com uma adição lenta de metanol (50 mL.) Dentro de cinco minutos de adição de metanol, é formado um precipitado branco espesso. A mistura de reação é depois despejada em uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (250 mL.) Diclorometano é adicionado para diluir a mistura
25 bifásica, e os insolúveis são removidos por filtragem a vácuo. As camadas são separadas e a camada de diclorometano é secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtradas a vácuo. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para um óleo que é solidificado sob alto vácuo para produzir o produto sólido (25,3 g); MS (APCI⁺) *m/z* 422 (MH⁺); HPLC: comprimento de onda (% de pureza) 214 nm (100 %), 254 nm (100 %), 280 nm (100 %); tempo de retenção: 1,5 minuto; fase móvel: 50-2% H₂O em 3,5 minutos, 0,5 minuto
30

seguro, tempo de execução 4 minutos; fase estacionária: Phenomenex Develosil Combi RP3 50x4,6mm Column; 45 °C.

Exemplo 2

4-[5-(1-Hidróximetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

- 5 A uma solução por agitação compreendida de (1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-metanol (composto E, Exemplo 1) (18,2 g) em tetraidrofurano (200 mL) a temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionada uma solução a 1,0 M que consiste em fluoreto de tetrabutilamônio em tetraidrofurano (45,3 mL.) A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com acetato de hexanos-etila (1:1 v/v) produziu 12 g de um resíduo. O resíduo é dissolvido em metanol quente. Adição de hexanos causou a precipitação de um sólido que é coletado por filtragem (11 g.) O sólido é redissolvido em metanol quente e novamente é precipitado com hexanos para produzir uma nova safra de produto sólido (8,1 g); ponto de fusão 210-211 °C; MS (APCI⁺) *m/z* 308 (MH⁺.)

Exemplo 3

4-[5-(1-Isopropoximetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol-

Preparação do reagente: tetrafluoroborato de metila de tri(2-propanolato)fósforo(1+)

- 25 A uma solução por agitação compreendida de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (6,0 g) em diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente é lentamente adicionado fosfito de triisopropila (11 mL.) A mistura resultante é agitada por três horas. A mistura é concentrada sob pressão reduzida para produzir tetrafluoroborato de metiltris(2-propanolato)fósforo(1+) (7,0 g); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) □ 5,10 (m, 3H), 2,20 (m, 3H), 1,50 (d, 18H.)

Preparação do composto do título

- 30 Uma mistura compreendendo 4-{5-[1-(hidroximetil)ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}fenol (que pode ser produzida como no Exemplo 2, 0,50 g) e tetrafluoroborato de metiltris(2-propanolato)fósforo(1+) (7,0 g) é agitada

a temperatura ambiente por um dia. A mistura é depois tratada com metanol (3 mL) e a mistura é despejada em água de gelo. Bicarbonato de sódio aquoso saturado é adicionado e a mistura é extraída com acetato de etila. A camada orgânica é separada e secada sobre sulfato de sódio anidro, é filtrada, e é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica para produzir 4-[5-(1-isopropoximetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol (0,43 g); MS (ES⁺) *m/z* 350 (MH⁺); microanálise elemental para C₂₂H₂₃NO₃: %C(calculado/encontrado) 75,62/75,19, %H 6,63/6,76, %N 4,01/4,10.

10 Procedimentos Gerais para os Exemplos 4-13

A menos que seja de outra maneira descrito, os Exemplos 4-13 são preparados pelos procedimentos gerais a seguir:

O acoplamento de um fenol protegido tal como (1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-metanol (Exemplo 1, Composto E) ou {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-metanol (este exemplo, Método de Acoplamento C, Etapa iii) com um reagente de acordo com um dos Métodos de Acoplamento A-D, produziu um intermediário sintético. A desproteção do intermediário sintético, de acordo com o Método de Desproteção A ou Método de Desproteção B, produziu o produto desejado:

20 Método de Acoplamento A:

A uma solução por agitação compreendida de excessos de derivados de álcool e trifenilafosfina em tetraidrofurano a 0 °C sob uma atmosfera inerte é adicionado em gotas um excesso de azodicarboxilato de diisopropila. A mistura é agitada por um tempo e o reagente limitante, (1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-metanol (Exemplo 1, Composto E) é adicionado. A mistura resultante é agitada a temperatura ambiente durante a noite. A mistura é depois concentrada sob pressão reduzida e o concentrado é dissolvido em um solvente orgânico tal como diclorometano ou acetato de etila. A mistura resultante é lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso. Em alguns experimentos, a mistura orgânica é adicionalmente lavada com água e com solução de salmoura e é

depois separada. A camada orgânica é secada sobre um agente de secagem tal como sulfato de sódio anidro ou sulfato de magnésio anidro e é filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de sílica gel em que a fase móvel consistiu em uma mistura de hexanos-acetato de etila para produzir o intermediário sintético desejado.

Método de Acoplamento B:

O Método A é realizado com excessão do derivado de álcool que é adicionado em combinação com o Exemplo 1, Composto E para uma mistura que consiste em excessos de trifenilafosfina e azodicarboxilato de diisopropila.

Método de Acoplamento C:

Etapa i) Preparação de metil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropanecarboxílico

A uma mistura que consiste em metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropanecarboxílico (Exemplo 1, Composto C, 7,16 g) em dioxano (120 mL) é adicionado ácido clorídrico aquoso concentrado (30 mL.) A mistura é trazida para 100 °C durante três horas. A mistura é resfriada e é despejada em água com gelo. A mistura é tratada com bicarbonato de sódio e é extraída com acetato de etila. A camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro e filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com hexanos-acetato de etila (9:1 v/v) produziu o intermediário sintético sólido de metil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropanecarboxílico (3,23 g, 9,63 mmols.)

Etapa ii) Preparação de metil éster de ácido 1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropanecarboxílico

A uma mistura que consiste nesse intermediário sintético (1,20 g) em tetraidrofurano (30 mL) a 0 °C é adicionado 60 % de hidreto de sódio em suspensão de óleo mineral (0,22 g) A mistura resultante é agitada por 40 minutos a 0 °C. Uma solução que consiste em metil éter de clorometila (0,33

mL) em tetraidrofurano (3 mL) é depois adicionada em gotas. A mistura resultante é agitada durante duas horas a 0 °C. A mistura é depois tratada com cloreto de amônio aquoso saturado e é extraída com acetato de etila. A camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro e é concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário sintético de meltil éster de ácido

5 1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropanocarboxílico (1,54 g.)

Etapa iii) Preparação de {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-metanol

10 A uma mistura que compreende esse intermediário sintético (1,50 g) em tetraidrofurano (30 mL) a 0 °C é adicionada uma solução que consiste em hidreto de lítio alumínio em tetraidrofurano (1 M, 5,7 mL) A mistura é agitada a 0 °C durante uma hora e é depois tratada com solução de cloreto de amônio saturada. A mistura é extraída com acetato de etila. A camada orgânica é separada e é secada sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para obter o intermediário sintético

15 {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-metanol.

Etapa iv) Adição eletrofílica a {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-metanol

20

A uma mistura que consiste em {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-metanol (Procedimentos Gerais dos Exemplos 4-13, Método de Acoplamento C, Etapa iii) em um a solvente tal como tetraidrofurano ou diclorometano a 0 °C é adicionado um excesso de base tal

25 como 60 % de hidreto de sódio em suspensão de óleo mineral ou trietilamina. A mistura é agitada durante um tempo e depois um líquido compreendendo um excesso de um eletrófilo tal como iodometano ou cloreto de metanossulfonila é adicionado em gotas. A mistura é agitada durante a noite a temperatura ambiente. A mistura é depois submetida a elaboração sendo

30 primeiro tratada com água ou uma solução aquosa tal como cloreto de amônio saturado e é extraída com um solvente orgânico tal como acetato de etila ou diclorometano. A camada orgânica é secada sobre um agente de seca-

gem tal como sulfato de sódio anidro e é concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário sintético desejado.

- [Opcional] Etapa v) Substituição nucleofílica de grupo funcional metanosulfonato do intermediário sintético 1-[3-(4-metóximetóxi-fenila)-4-
5 fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropilametila metil éster de ácido metanossulfônico.

- A uma mistura que consiste em um excesso de um nucleófilo tal como 2,2,2-trifluoroetanol em um solvente tal como *N,N*-dimetilformamida resfriado a 0 °C sob uma atmosfera inerte é adicionado um excesso de uma base tal como 60 % de hidreto de sódio em suspensão de óleo mineral para
10 dar a mistura de reação original. A mistura é agitada por menos de uma hora e uma segunda mistura, que consiste em ácido metanossulfônico de reagente limitante de éster 1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropilametil (Procedimentos Gerais Exemplos 4-13, Método de Acoplamento C, Etapa iv) em um solvente tal como *N,N*-dimetilformamida ou outro
15 solvente missível com o solvente da mistura de reação original, é adicionado em gotas a 0 °C para dar a mistura de reação combinada. A mistura de reação combinada é aquecida a uma temperatura tal como 70 °C durante pelo menos uma hora. A mistura de reação combinada é depois diluída com um solvente tal como acetato de etila e é lavada com um ácido aquoso diluído
20 tal como ácido clorídrico a 1 N, água, e solução de salmoura. A camada orgânica é separada e secada sobre um agente de secagem tal como sulfato de sódio anidro e é filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário sintético desejado.

Método de Acoplamento D:

- 25 A uma mistura de agitação compreendida de reagente limitante (1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-metanol (Exemplo 1, Composto E) em um solvente tal como tetraidrofurano a 0 °C é adicionado um excesso de uma base tal como diisopropiletilamina. A essa mistura é adicionado em gotas um excesso de um eletrófilo tal como
30 clorometil metil éter. Essa mistura é agitada durante mais de uma hora. A mistura é depois diluída com um solvente orgânico tal como acetato de etila e é lavada com um ácido aquoso diluído tal como solução de ácido clorídrico

- a 1 N, água e salmoura. A camada orgânica é separada e é secada sobre um agente de secagem tal como sulfato de sódio anidro, é filtrada e é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com uma mistura de hexanos-acetato de etila produziu o intermediário sintético desejado.

Método de Desproteção A:

- A uma mistura de agitação que consiste em qualquer intermediário sintético preparado pelos Métodos de Acoplamento A, B, e D (Procedimentos Gerais dos Exemplos 4-13) em um solvente orgânico tal como diclorometano ou tetraidrofurano a temperatura ambiente sob uma atmosfera inerte é adicionado um excesso de fluoreto de tetrabutylamônio como um sólido ou uma solução de tetraidrofurano a 1 M. A mistura é agitada durante pelo menos 30 minutos. Opcionalmente, a mistura de agitação vigorosamente é depois adicionado uma solução de base aquosa tal como uma solução de bicarbonato de sódio a 2 M e a camada orgânica é separada, secada sobre um agente de secagem tal como sulfato de sódio anidro ou sulfato de magnésio anidro, e filtrada. Em todos os casos, a mistura orgânica aquosa tratada ou não tratada é concentrada sob pressão reduzida. O concentrato é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel, cristalização ou recristalização. Nos casos envolvendo cromatografia, a eluição com uma mistura de solvente tal como hexanos-acetato de etila produziu o produto desejado. Nos casos envolvendo cristalização ou recristalização, a cristalização ou recristalização de um solvente ou de uma mistura de solvente tal como hexanos-acetato de etila produziu o produto desejado.

Método de Desproteção B:

- A uma mistura de agitação que consiste em qualquer intermediário sintético preparado pelo Método de Acoplamento C (Procedimentos Gerais dos Exemplos 4-13) em um solvente orgânico tal como metanol ou uma mistura de solvente tal como metanol-isopropanol a temperatura ambiente é adicionado um excesso de solução de ácido clorídrico a 6 N. A mistura resultante é agitada por pelo menos uma hora a temperatura ambiente. A mistura é depois tratada com uma solução de base aquosa tal como bicarbonato de

sódio aquoso e é extraída com um solvente orgânico tal como acetato de etila. A camada orgânica é opcionalmente lavada seqüencialmente com solução de água e salmoura. A camada orgânica é secada com um agente de secagem tal como sulfato de sódio anidro ou sulfato de magnésio, e é filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel, cristalização ou recristalização. Nos casos envolvendo cromatografia, a eluição com uma mistura de solvente tal como hexanos-acetato de etila produziu o produto desejado. Nos casos envolvendo cristalização ou recristalização, a cristalização ou recristalização de um solvente ou uma mistura de solvente tal como hexanos-diclorometano produziu o produto desejado.

Exemplo 4

4-{5-[1-(2-Etóxi-fenoximetila)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

O composto do título é preparado usando os procedimentos gerais descritos no Método de Acoplamento A e no Método de Desproteção A com as especificações a seguir:

Método de Acoplamento A:

Derivado de álcool: 2-etoxifenol (0,15 g),
trifenilfosfina (0,56 g),
azodicarboxilato de diisopropila (0,28 mL),
(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-metanol (0,30 g),

Intermediário sintético produziu: 3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-5-[1-(2-etoxi-fenoximetil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol (0,20 g)

Método de Deproteção A

Intermediário sintético (0,20 g)
solvente: diclorometano (20 mL)
fluoreto de tetrabutylamônio (0,12 g)
composto do título produziu: 0,12 g

Ponto de fusão 148-149 °C;

MS (ES⁺) *m/z* 428 (MH⁺).

Exemplo 5

4-{5-[1-(2-Fluoro-6-trifluorometóxi-fenoximetil)-ciclopropila]-4-fenila-isoxazol-3-ila}-fenol

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 4, exceto 2-fluoro-6-trifluorometoxifenol é substituído por 2-etoxifenol; ponto de fusão 132-133 °C; MS (ES⁺) *m/z* 486 (MH⁺.)

Exemplo 6

4-{5-[1-(2-Etóxi-piridin-3-iloximetil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

O composto do título (0,052 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 4, 2-etóxi-piridin-3-ol é substituído por 2-etoxifenol; ponto de fusão 190-192 °C; MS (ES⁺) *m/z* 429 (MH⁺.)

Exemplo 7

4-{5-[1-(2-Fluoro-6-metóxi-fenoximetil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

O composto do título é preparado usando os procedimentos gerais descritos no Método de Acoplamento B e Método de Deproteção A com as especificações a seguir:

Método de Acoplamento B

Derivado de álcool: 2-fluoro-6-metóxi-fenol (0,15 g),
trifenilfosfina (0,50 g),
azodicarboxilato de diisopropila (0,3 mL),
(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-metanol (0,40 g),

Intermediário sintético produziu: 3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-5-[1-(2-fluoro-6-metóxi-fenoximetil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol (0,28 g)

A utilização subsequente do Método de Desproteção A produziu o composto do título; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): □ 7.35-7.26 (m, 7H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 2H), 6.68-6.60 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.01-0.99 (m, 4H); MS (ES⁺) *m/z* 432 (MH⁺)

Exemplo 8

4-[5-(1-Metoximetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

O composto do título é preparado usando os procedimentos ge-

rais descritos no Método de Acoplamento B e Método de Desproteção A com as especificações a seguir:

Método de Acoplamento C

Etapa iv)

- 5 {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-metanol (0,406 g)
- solvente: tetraidrofurano (15 mL)
- base: 60 % de hidreto de sódio em suspensão de óleo mineral (0,052 g)
- 10 eletrófilo: iodometano (0,075 mL)
- Método de Desproteção B
- Intermediário sintético do Método de Acoplamento C (0,170 g)
- mistura de solvente: metanol-isopropanol (2:1 v/v, 6 mL)
- composto do título produziu: 0,120 g
- 15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30 (m, 7H), 6,72 (d, 2H), 5,10 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,00 (m, 2H), 0,85 (m, 2H);
- MS (ES⁺) *m/z* 322 (MH⁺)

Exemplo 9

4-[4-Fenil-5-(1-propoximetil-ciclopropil)-isoxazol-3-ila]-fenol

- 20 O composto do título (0,21 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 8, exceto iodopropano que é substituído por iodometano; ponto de fusão 111-112 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (m, 4H), 7,26 (m, 3H), 6,76 (d, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 1,56 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 0,84 (m, 5H.)

25 Exemplo 10

4-[5-(1-Metoximetoximetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

O composto do título é preparado usando os procedimentos gerais descritos no Método de Acoplamento D e Método de Desproteção A com as especificações a seguir:

- 30 Método de Acoplamento D
- (1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-metanol (0,21 g)

solvente: tetraidrofurano (2 mL)

base: diisopropiletilamina (0,1 mL)

eletrófilo: clorometil metil éter (0,056 mL)

Método de Desproteção A

5 Intermediário sintético do Método de Acoplamento D (0,23 g)

solvente: tetraidrofurano (4 mL)

fluoreto de tetrabutylamônio (0,14 g)

composto do título produziu: 0,15 g

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 – 7,22 (m, 7H), 6,78 (d, 2H),
4,44 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 0,99 (m, 2H), 0,92 (m, 2H)

Exemplo 11

4-{4-Fenil-5-[1-(2,2,2-trifluor-etoximetil)-ciclopropil]-isoxazol-3-ila}-fenol

O composto título é preparado usando os procedimentos gerais descritos no Método de Acoplamento C e Método de Desproteção B com as especificações a seguir:

Método de Acoplamento C (com Etapa v opcional)

Etapa iv)

1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-metanol (4,42 g)

20 solvente: diclorometano (50 mL)

base: trietilamina (2,18 mL)

eletrófilo: cloreto de metanossulfonila (1,24 mL)

intermediário sintético produziu: 1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila metil éster de ácido metanossulfônico (produto desta etapa, 5,40 g)

Etapa v)

1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila metil éster de Ácido metanossulfônico (produto da Etapa iv, 0,33 g)

nucleófilo: 2,2,2-trifluoro-etanol (0,28 mL)

30 solvente: *N,N*-dimetilformamida

base: 60 % de hidreto de sódio em suspensão de óleo mineral (0,07 g)

intermediário sintético produziu (produto desta etapa, 0,35 g)

Método de Desproteção B

Intermediário sintético do Método de Acoplamento C (produto da Etapa v, 0,35 g)

5 Composto do título produziu: 0,23 g

Ponto de fusão 112-113 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,32 (m, 7H), 6,87 (d, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,62 (m, 4H), 1,02 (m, 2H), 0,96 (m, 2H).

Exemplo 12

10 4-{5-[1-(2-Metil-piridin-3-iloximetil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

O composto do título (0,26 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 11, exceto 2-metil-piridin-3-ol é substituído por 2,2,2-trifluoro-etanol; ponto de fusão 194-195 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 5H), 7,10 (m, 4H), 6,64 (d, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 0,96 (m, 2H.)

15

Exemplo 13

4-{5-[1-(2-Metóxi-piridin-3-iloximetil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

O composto do título (0,22 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 11, exceto 2-metóxi-piridin-3-ol é substituído por 2,2,2-trifluoro-etanol; ponto de fusão 189-190 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,91 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,17-7,12 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 6,68 (d, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 0,96 (m, 2H.)

20

Procedimento Geral dos Exemplos 14-17

25 Os Exemplos 14-17 são preparados de acordo com o procedimento geral a seguir:

Etapa A)

1-{3-[4-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-

ciclopropanocarbaldeído (intermediário sintético comum para os Exemplos

30 14-17, 20-30, 32-33, 45, e 47)

A uma mistura que consiste em (1-{3-[4-(*terc*-butila-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-metanol (Exemplo 1,

Composto E, 4,0 g) em diclorometano (60 mL) é adicionado 1,1,1-triacetoxi-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-um (7,0 g.) A mistura é agitada durante a noite a temperatura ambiente. A mistura é tratada com tiosulfato de sódio aquoso (20 mL) e as camadas são completamente misturadas e separadas.

- 5 A camada orgânica é lavada seqüencialmente com solução de água e salmoura e é secada sobre sulfato de sódio anidro. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para produzir o intermediário sintético comum sólido (4,1 g.)

Etapa B)

- 10 Método Geral para adição de brometo de alquilmagnésio para 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropanocarbaldeído

- A uma mistura que consiste em intermediário sintético comum preparado na Etapa A em tetraidrofurano resfriada a uma temperatura tal como 0 °C ou -78 °C, é adicionada uma mistura que consiste em um brometo de alquilmagnésio (excesso) em tetraidrofurano. A mistura é agitada durante pelo menos uma hora a temperatura ambiente e é depois resfriada a 0 °C. A mistura de agitação resfriada é adicionado um cloreto de amônio aquoso saturado em gotas. A mistura resultante é extraída com um solvente orgânico tal como acetato de etila. A camada orgânica é separada e é lavada seqüencialmente com um ácido aquoso diluído tal como ácido clorídrico a 1 N, água e salmoura. A camada orgânica é depois secada sobre um agente de secagem tal como sulfato de sódio anidro e é filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Opcionalmente, o concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com uma mistura de solvente tal como diclorometano-metanol-amônia ou hexanos-acetato de etila produziu o intermediário sintético desejado.
- 15
 - 20
 - 25

Etapa C)

Método Geral para desproteção de intermediário sintético preparado na Etapa B

- 30 A uma mistura que consiste em intermediário sintético na Etapa B em tetraidrofurano a temperatura ambiente é adicionado um excesso de fluoreto de tetrabutilamônio. A mistura é agitada por pelo menos 30 minutos

e é depois diluída com um solvente orgânico tal como acetato de etila. A mistura orgânica é lavada seqüencialmente com água e salmoura e é depois secada sobre um agente de secagem tal como sulfato de sódio anidro. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com uma mistura de solvente tal como diclorometano-metanol-amônia ou hexanos-acetato de etila produziu o produto desejado.

Exemplo 14

(±)-4-{5-[1-(Ciclopropila-hidróxi-metil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

- 10 O Exemplo 14 é preparado de acordo com o procedimento geral descrito acima com as especificações a seguir:

Etapa B)

Intermediário sintético comum (0,45 g)

temperatura: 0 °C

- 15 brometo de alquilmagnésio: brometo de ciclopropilmagnésio (tetraidrofurano a 1 M, 2,7 mL)

intermediário sintético isolado: (±)-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-ciclopropila-metanol (0,27 g)

20 Etapa C)

intermediário sintético preparado na Etapa B (0,27 g)

fluoreto de tetrabutilamônio (0,17 g)

composto do título produziu: 0,065 g

- 25 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,27 (m, 5H), 7,22 (m, 2H), 6,77 (d, 2H), 2,84 (d, 1H), 0,99 (m, 3H), 0,80 (m, 2H), 0,52 (m, 2H), 0,28 (m, 1H), 0,18 (m, 1H)

Exemplo 15

(±)-4-{5-[1-(1-Hidróxi-butila)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

- 30 O composto do título (0,132 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito acima. O brometo de alquilmagnésio usado na Etapa B é brometo de *n*-propilmagnésio; ponto de fusão 139-140 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,28 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 6,77 (d, 2H), 3,36

(m, 1H), 1,64-1,23 (m, 5H), 0,91-0,76 (m, 6H.)

Exemplo 16

(±)-4-{5-[1-(Hidróxi-fenil-metil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

- 5 O composto do título (0,24 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito acima. O brometo de alquilmagnésio usado na Etapa B é brometo de fenilmagnésio; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,12 (m, 11H), 6,70 (m, 3H), 4,79 (s, 1H), 1,04 (m, 2H), 0,81-0,72 (m, 2H.)

Exemplo 17

(±)-4-{5-[1-(1-Hidróxi-2-metil-propila)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

- 10 Exemplo 17 é preparado de acordo com o procedimento geral descrito acima com as especificações a seguir:

Etapa B)

Intermediário sintético comum (0,5 g)

temperatura: -78 °C

- 15 brometo de alquilmagnésio: brometo de isopropilmagnésio (tetraidrofurano a 2 M, 1,5 mL)

intermediário sintético isolado: (±)-1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-2-metil-propan-1-ol (0,21 g)

- 20 Etapa C)

Composto do título produziu: 0,12 g

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ 7,38 (m, 3H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 3,02 (d, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,99-0,81 (m, 10H).

- 25 Exemplo 18

4-{5-[1-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento a seguir:

Etapa A)

- 30 A uma mistura que consiste no substrato {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-metanol (Procedimentos Gerais dos Exemplos 4-13, Método de Acoplamento C, Etapa iii, 0,500 g) em diclorome-

tano (8 mL) é adicionado 1-óxido de 1-hidróxi-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona (1,19 g.) A mistura de agitação é trazida para refluxo até o substrato não ser detectado por métodos tais como cromatografia de camada fina ou espectrometria de massa. A mistura é depois refrigerada a temperatura ambiente e

5 filtrada. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para produzir o sólido 1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropanocarbaldeído.

Etapa B)

A uma mistura que consiste em 1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]ciclopropanocarbaldeído (este exemplo, Etapa A, 0,490 g) em diclorometano (15 mL) é adicionado 1-metil-piperazina (0,173 mL) e triacetoxiboroídreto de sódio (0,420 g.) A mistura é agitada durante duas horas. Outra porção de 1-metil-piperazina (0,08 mL) e triacetoxiboroidreto de sódio (0,18 g) é adicionada à mistura e a mistura é agitada durante uma noite. A

10 mistura é tratada com água e é extraída com diclorometano. A camada orgânica é separada e é secada sobre sulfato de sódio anidro. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel para produzir 1-

15 {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropilametil}-4-metil-piperazina (0,500 g.)

20 Etapa C)

A uma mistura que consiste em 1-{1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropilametil}-4-metil-piperazina (este exemplo, Etapa B) em isopropanol é adicionada uma solução de ácido clorídrico a 6 N. A mistura é agitada a temperatura ambiente durante uma noite. A mistura é

25 titulada para pH 8 com uma solução de hidróxido de sódio aquoso e é extraída com acetato de etila. A camada orgânica é separada e secada sobre sulfato de sódio anidro. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O concentrado é purificado para produzir o composto do título

30 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,20 (m, 7H), 6,70 (d, 2H), 2,45 (m, 8H), 2,25 (s, 3H), 1,05 (m, 2H), 0,78 (m, 2H); MS (EH+) m/z 390 (MH+.)

Exemplo 19

4-[5-(1-Ciclopentilaminometil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

O composto do título (0,52 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 18, exceto ciclopentilamina que é substituída por 1-metil-piperazina; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (m, 5H), 7,20 (m, 2H) 6,60 (d, 2H), 3,10 (bs, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,70 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 0,80 (m, 2H); MS (EH+) m/z 375 (MH+.)

Exemplo 20

sal de cloridrato de 4-[5-(1-Dimetilaminometil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

10 Etapa A)

A uma mistura que consiste em 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropanocarbaldeído (Procedimento Geral dos Exemplos 14-17, Etapa A, 0,51 g) em diclorometano (20 mL) é adicionada seqüencialmente uma solução que consiste em dimetilamina em tetraidrofurano (2,0 M, 2 mL) seguida por triacetoxiboroidreto de sódio (0,75 g.) A mistura é agitada durante uma noite a temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura é diluída com diclorometano (20 mL) e é lavada duas vezes com uma solução de salmoura. A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instatânea de coluna de sílica gel para produzir o intermediário sintético (1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropilametil)-dimetilamina (0,251 g)

Etapa B)

25 A uma mistura que consiste no intermediário sintético preparado na Etapa A (0,246 g) em diclorometano é adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (0,15 g.) A mistura é agitada a temperatura ambiente por vinte minutos e é depois tratada com uma solução que consiste em cloreto de hidrogênio (dietil éter a 1 M) até a precipitação ser observada. O precipitado é coletado por filtragem, é lavado com diclorometano (3 x 5 mL), e é secado sob alto vácuo durante a noite para produzir o composto do título (0,070 g); ponto de fusão 234 °C; MS (ES⁺) m/z 335 (MH⁺.)

Exemplo 21

sal de cloridrato de 4-[5-(1-[1,4]Diazepan-1-ilmetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

- O composto do título (0,115 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20, exceto *terc*-butil éster de ácido [1,4]diazepano-1-carboxílico (0,21 mL) que é substituído por dimetilamina em solução de tetraidrofurano; ponto de fusão 193-194 °C; MS (ES⁺) *m/z* 390 (MH⁺.)

Exemplo 22

- 10 4-(5-{1-[(3-Metóxi-propilamino)-metil]-ciclopropila}-4-fenil-isoxazol-3-ila)-fenol

- O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20, exceto 3-metoxipropilamina substituída por dimetilamina em solução de tetraidrofurano e o produto não é isolado por precipitação como um sal de cloridrato na segunda etapa; em vez disso, a mistura é tratada com uma base aquosa diluída tal como solução de bicarbonato de sódio. A camada orgânica é separada e é lavada seqüencialmente com solução de água e salmoura. A camada orgânica é depois secada sobre um agente de secagem tal como sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com uma mistura de solvente tal como uma mistura de diclorometano-metanol ou diclorometano-metanol-amônia produz o composto do título.

Exemplo 23

- 25 Sal de cloridrato de 4-[5-[1-(Indan-5-ilaminometil)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

O composto do título (0,101 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20, exceto indan-5-ilamina (0,17 g) substituída por dimetilamina em solução de tetraidrofurano; ponto de fusão 204-205 °C; MS (ES⁺) *m/z* 423 (MH⁺.)

- 30 Exemplo 24

(±)-4-(5-{1-[(1,2-Dimetil-propilamino)-metil]-ciclopropila}-4-fenil-isoxazol-3-ila)-fenol

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 22, exceto ($\pm$)-1,2-dimetil-propilamina substituída por 3-metoxipropilamina.

Exemplo 25

5 ($\pm$)-4-(4-Fenil-5-{1-[(1-fenil-propilamino)-metil]-ciclopropila}-isoxazol-3-ila)-
fenol

O composto do título (0,126 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20, exceto ($\pm$)-1-fenil-propilamina (0,16 mL) substituída por dimetilamina em solução de tetraidrofurano e a mistura de reação da Etapa A é tratada diretamente com fluoreto de tetrabutilamônio sem ser submetida a elaboração aquosa. A mistura é agitada a temperatura ambiente por uma hora e é lavada com solução de bicarbonato de sódio aquoso a 2 M. A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purifi-
10 cado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel para produzir o composto do título; ponto de fusão 126-127 °C; MS (ES⁺) *m/z* 425 (MH⁺)

Exemplo 26

4-[4-Fenil-5-(1-[(1R)-1-fenil-propilamino]-metil)-ciclopropila]-isoxazol-3-ila]-
fenol

20 O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 22, exceto (R)-1-fenil-propilamina que é substituída por ($\pm$)-1-fenil-propilamina.

Exemplo 27

4-[4-Fenil-5-(1-pirrolidin-1-ilmetil-ciclopropila)-isoxazol-3-ila]-fenol

25 O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 22, exceto pirrolidina substituída por 3-metoxipropilamina.

Exemplo 28

4-(5-{1-[(3-Dimetilamino-propilamino)-metil]-ciclopropila}-4-fenil-isoxazol-3-
30 ila)-fenol

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 22 exceto N',N',-dimetil-propano-1,3-diamina substi-

tuído por 3-metoxipropilamina.

Exemplo 29

4-(4-Fenil-5-{1-[(3-trifluorometil-fenilamino)-metil]-ciclopropila}-isoxazol-3-ila)-fenol

- 5 O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 22, exceto 3-trifluorometil-fenilamina substituída por 3-metoxipropilamina.

Exemplo 30

10 (±)-4-[4-Fenil-5-(1-[(tetraidro-furan-2-ilmetil)-amino]-metil)-ciclopropila]-isoxazol-3-ila]-fenol

- O composto do título (0,192 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 20, exceto (±)- (tetraidro-furan-2-ila)-metilamina substituída por dimetilamina em solução de tetraidrofurano. Um precipitado não é coletado; em vez disso, a mistura tratada com cloreto de hidrogênio em solução de éter é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel para produzir o composto do título; ponto de fusão 276-277 °C; MS (ES⁺) *m/z* 391 (MH⁺)
- 15

Exemplo 31

20 4-[5-(1-Morfolin-4-ilmetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

- O composto do título (0,18 g) é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 18, exceto morfolina substituída por 1-metil-piperazina; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,20 (m, 7H), 6,70 (d, 2H), 5,30 (bs, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,40 (m, 6H), 1,05 (m, 2H), 0,70 (m, 2H); MS (ES⁺) *m/z* 377 (MH⁺.)
- 25

Exemplo 32

Sal de cloridrato 4-[4-Fenil-5-(1-tiomorfolin-4-ilmetil-ciclopropila)-isoxazol-3-ila]-fenol

Etapa A)

- 30 A uma mistura que consiste em (1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-metanol (Exemplo 1, Composto E, 2,0 g) em diclorometano (30 mL) é seqüencialmente adiciona-

do piridina (0,60 mL), cloreto de metanossulfonila (0,55 mL), e 4-dimetilaminopiridina (0,06 g) a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura é agitada a 0 °C por 30 minutos e é aquecida a temperatura ambiente. A mistura é agitada a temperatura ambiente por quatro horas e é depois diluída com diclorometano (30 mL.) A mistura é lavada em solução de ácido clorídrico a 0,5 N e com solução de salmoura. A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel para produzir o intermediário sintético de 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila de ácido metanosulfônico metil éster (2,35 g.)

Etapa B)

A uma mistura que consiste em intermediário sintético na Etapa A (0,2 g) em sulfóxido de dimetila (3 mL) é adicionado seqüencialmente carbonato de sódio (0,043 g) e tiomorfolina (0,04 mL) a temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura é agitada por 18 horas e é depois diluída com diclorometano (20 mL.) A mistura é lavada com solução de salmoura e a camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel para produzir o intermediário sintético 4-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropilametil)-tiomorfolina (0,081 g.)

Etapa C)

A uma mistura que consiste em intermediário sintético preparado na Etapa B (0,075 g) em diclorometano (6 mL) é adicionada uma solução que consiste em cloreto de hidrogênio a 1 M em dietil éter para precipitar um sólido. O sólido é coletado por filtração, é lavado com diclorometano (3 x 5 mL), e é secado sob alto vácuo durante a noite para produzir o composto do título (0,029 g); ponto de fusão 249-250 °C; MS *m/z* (ES⁺) 393 (MH⁺.)

30 Exemplo 33

Sal de cloridrato 4-{4-Fenil-5-[1-(piridin-4-ilaminometil)-ciclopropila]-isoxazol-3-ila}-fenol

O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 32, exceto 4-aminopiridina (0,173 g) substituído por tiomorfolina; além do mais, a mistura na Etapa B é aquecida até 60 °C por seis horas seguindo a agitação em temperatura ambiente por 18 horas. Além disso, na Etapa C, o intermediário sintético (1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropilametil)-piridin-4-il-amina formado na Etapa B é dissolvido em metanol em vez de diclorometano. Essa mistura é concentrada sob pressão reduzida. O concentrato é cristalizado a partir de acetona-acetato de etila (5:1 v/v, 5 mL.) O sólido é coletado por filtração e é secado sob vácuo alto para produzir o composto do título (0.075 g); ponto de fusão 316-317 °C; MS (ES⁺) *m/z* 384 (MH⁺.)

Exemplo 34

Cloreto de 1-{1-[3-(4-Hidróxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropilametil}-piridínio

15 Etapa A)

A uma solução por agitação compreendida no Exemplo 1, Composto E (0,3 g) em diclorometano (20 mL) é adicionado seqüencialmente piridina (0,062 mL) e anidrido de trifluorometanessulfonila (0,13 mL) a -70 °C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura é agitada a -70 °C por três horas. Piridina adicional (0,02 mL) é subseqüentemente adicionada e a mistura de agitação é deixada para aquecer a -20 °C durante a noite. A mistura é diluída com diclorometano (20 mL) e é lavada com solução de salmoura. A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel para produzir o intermediário sintético 1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropilametil)-piridínio; trifluoro-metanossulfonato (0,216 g.)

Etapa B)

A um mistura de agitação compreendida de intermediário sintético preparado na Etapa A (0,169 g) em diclorometano é adicionado fluoreto de tetrabutílamônio (0,15 g.) A mistura é agitada a temperatura ambiente durante vinte minutos. Uma solução que consiste em cloreto de hidrogênio a

1 M em dietil éter é adicionada para precipitar um sólido. O precipitado é coletado por filtração, lavado com diclorometano (3 x 5 mL), e secado sob alto vácuo durante a noite para produzir o composto do título (0,061 g); ponto de fusão 244-245 °C; MS (ES⁺) *m/z* 369 (M⁺.)

5 Exemplo 35

4-(5-Ciclopropil-4-fenil-isoxazol-3-ila)-fenol

Etapa A)

A uma mistura que consiste em Exemplo 1, Composto B (3,0 g) em tetraidrofurano anidro (14 mL) a -5 °C sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionada uma solução que consiste em *n*-butilalíto a 1,6 M em hexanos (12 mL.) A mistura é agitada entre -5 e 0 °C por 30 minutos. A uma mistura de agitação em 0 °C é adicionada uma mistura que consiste em metil éster de ácido ciclopropanocarboxílico (1,3 g) em tetraidrofurano (7 mL) e a mistura resultante é agitada por duas horas. A mistura é elevada até a temperatura ambiente e é agitada por 18 horas. A mistura é depois tratada com cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL) e diluída com acetato de etila (300 mL.) A camada orgânica é separada e é lavada seqüencialmente com uma porção adicional de cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL) e solução de salmoura (50 mL.) A camada orgânica é separada e é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. Eluição com diclorometano e, depois, com uma mistura de hexanos-acetato de etila (4:1 v/v) produziu o intermediário sintético 3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-5-ciclopropil-4-fenila-4,5-diidro-isoxazol-5-ol (1,15 g.)

25 Etapa B)

A uma mistura compreendida do intermediário sintético preparado neste exemplo, Etapa A (0,30 g) em tetraidrofurano anidro (10 mL) é adicionado seqüencialmente alcachofras (sieves) moleculares e monohidrato de ácido *para*-toluenossulfônico (0,01 g.) A mistura é agitada por refluxo durante duas horas e é depois resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é diluída com tetraidrofurano (30 mL) e é depois tratada com fluoreto de *terc*-butilamônio (0,38 g.) A mistura é agitada a temperatura ambiente durante

duas horas e é tratada com cloreto de amônio aquoso saturado (30 mL) e diluída com acetato de etila (200 mL.) A camada orgânica é separada e lavada seqüencialmente com outra porção de cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL) e solução de salmoura (50 mL.) A camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A depuração com hexanos-acetato de etila (7:3 v/v) produziu o composto do título (0,160 g); ponto de fusão 197-200 °C;

MS (APCI⁺) *m/z* 278 (MH⁺.)

10 Exemplo 36

4-[5-(1-metil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]fenol

Etapa A)

O intermediário sintético 3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-5-(1-metil-ciclopropila)-4-fenil-4,5-diidro-isoxazol-5-ol (0,833 g) é preparado a partir do Exemplo 1, Composto B e metil éster de ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico pelo método geral descrito na Etapa A do Exemplo 35.

Etapa B)

O composto do título (0,454 g) é preparado a partir do intermediário sintético na Etapa A acima, pelo método geral descrito na Etapa B do Exemplo 35; ponto de fusão 212-214 °C; MS (APCI⁺) *m/z* 292 (MH⁺.)

Exemplo 37

Ácido tioacético S-{1-[3-(4-hidróxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropilametil} éster

25 Etapa A)

A uma mistura que consiste em tioacetato de potássio (0.55 g) em *N,N*-dimetilformamida (15 mL) a 0 °C é adicionada uma mistura que consiste no Exemplo 32, Etapa A (1.63 g) in *N,N*-dimetilformamida (30 mL.) A mistura é agitada a temperatura ambiente durante a noite e é depois diluída com acetato de etila (60 mL.) A mistura é lavada seqüencialmente com ácido clorídrico a 1 N de (3 x 20 mL), água (20 mL), e solução de salmoura (20 mL) e é secado sobre sulfato de sódio anidro e concentrado sob pressão

reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com hexanos-acetato de etila (9:1 v/v) produziu o intermediário sintético de ácido tioacético *S*-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropilametil) éster (0.71 g.)

5 Etapa B)

A uma mistura compreendida do intermediário sintético preparado neste exemplo, Etapa A (0,71 g) em tetraidrofurano (10 mL) é sequencialmente adicionado ácido acético (0,092 mL) e fluoreto de tetrabutylamônio (0,42 g.) A mistura é agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos e é
10 depois diluída com acetato de etila (30 mL.) A mistura é lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 1 N (15 mL), água (15 mL), e solução de salmoura (15 mL.) A mistura é depois secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por
15 cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com uma mistura de hexanos-acetato de etila (9:1 to 4:1 v/v por etapa) produziu o composto do título (0.38 g);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (m, 3H), 7,22 (m, 5H), 6,72 (d, 2H), 5,14 (s, 1H), 3,16 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 0,96 (m, 2H).

Exemplo 38

20 4-[5-(1-Metilsulfanilmetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

Etapa A)

A uma mistura que consiste em tiometóxido de sódio (0,33 g) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) é adicionada uma mistura que consiste em 1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila metil éster de
25 ácido metanossulfônico (intermediário sintético preparado no Exemplo 11, Etapa iv, 1 g) em *N,N*-dimetilformamida a 0 °C. A mistura é agitada a 80 °C por quatro horas e é resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é depois diluída com acetato de etila (50 mL) e é sequencialmente lavada com
30 solução de ácido clorídrico a 1 N (3 x 15 mL), água (15 mL), e solução de salmoura (15 mL.) A mistura é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário sintético de
3-(4-metoximetóxi-fenila)-5-(1-metilsulfanilmetil-ciclopropila)-4-fenila-

isoxazol (0,89 g.)

Etapa B)

O composto do título é preparado a partir do intermediário sintético preparado neste exemplo, Etapa A usando o Método de Desproteção B (Procedimentos Gerais dos Exemplos 4-13.) O produto é precipitado a partir de hexanos-diclorometano (4:1 v/v) para produzir o produto desejado (0,24 g); ponto de fusão 176-177 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,22 (m, 7H), 6,74 (d, 2H), 5,24 (br. s, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,04 (m, 2H), 0,82 (m, 2H).

10 Exemplo 39

4-[5-(1-Metanossulfonilmetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

Etapa A)

A uma mistura que consiste em intermediário sintético preparado no Exemplo 38, Etapa A (0,46 g) em tetraidrofurano-metanol-água (2:1:1 v/v, 12 mL) é adicionado peroximonossulfato de potássio (OXONE[®], 2,96 g.) A mistura é agitada a temperatura ambiente durante a noite e é filtrada. Os sólidos coletados são enxaguados com acetato de etila (30 mL) e o filtrado é seqüencialmente lavado com água (15 mL), sulfato de ferro aquoso(II) (2 x 15 mL), e solução de salmoura (15 mL.) A mistura orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário sintético.

Etapa B)

O concentrado (intermediário sintético da Etapa A) é submetido às condições descritas no Exemplo 38, Etapa B para produzir o composto do título (0,29 g); ponto de fusão 172-173 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (m, 3H), 7,32-7,18 (m, 5H), 6,74 (d, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,18 (m, 2H.)

Exemplo 40

30 4-[4-Fenil-5-(1-fenilsulfanilmetil-ciclopropila)-isoxazol-3-ila]-fenol

O composto do título (0,146 g) é preparado usando o procedimento descrito no Exemplo 38, exceto sal de sódio benzenetiol é substituído

por tiometóxido de sódio; ponto de fusão 180-181 °C; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (m, 3H), 7,22 (m, 7H), 7,06 (m, 2H), 6,73 (d, 2H), 3,18 (s, 2H), 0,98-0,86 (m, 4H.)

Exemplo 41

5 4-[5-(1-Benzenossulfonilmetil-ciclopropila)-4-fenil-isoxazol-3-ila]-fenol

O composto do título (0,29 g) é preparado a partir de 3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenila-5-(1-fenilsulfanilmetil-ciclopropila)-isoxazol (intermediário sintético preparado no Exemplo 40) usando o procedimento descrito no Exemplo 39; ponto de fusão 174-175; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,08 (m, 4H), 6,78 (m, 2H), 5,17 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,12 (m, 2H.)

Exemplo 42

{1-[3-(4-Hidróxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-acetonitrila

Etapas A)

15 A uma mistura que consiste em 1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila metil éster de ácido metanossulfônico (intermediário sintético preparado no Exemplo 11, Etapa iv, 0,45 g) em N,N-dimetilformamida (4 mL) é adicionado potássio cianida (0,17 g.) A mistura é agitada a 80 °C por cinco horas e é subsequente diluída com acetato de etila (30 mL.) A mistura é seqüencialmente lavada com água (15 mL) e solução de salmoura (15 mL), secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário sintético {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-acetonitrila (0,38 g.)

25 Etapas B)

O composto do título (0,23 g) é preparado a partir do intermediário sintético preparado neste exemplo, Etapa A usando o procedimento descrito no Exemplo 38, Etapa B; ponto de fusão 189-190 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 2,92 (s, 2H), 0,98 – 0,94 (m, 4H.)

Exemplo 43

4-{4-Fenila-5-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclopropila]-isoxazol-3-ila}-fenol

Etapa A)

A uma mistura que consiste em {1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-acetonitrila (o intermediário sintético preparado no Exemplo 42, Etapa A, 0,7 g) em tolueno (10 mL) são adicionados

5 óxido de di-*n*-butilatina (0,48 g) e azidotrimetilsilano (0,51 mL.) A mistura de agitação é trazida para refluxo e a agitação continuou durante a noite. A mistura é subsequente resfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (40 mL), e seqüencialmente lavada com água (20 mL) e solução de salmoura (20 mL), secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e

10 concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com hexanos-acetato de etila (1:1 v/v) e eluição adicional com acetato de etila produziu o intermediário sintético 5-{1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropilametil}-1H-tetrazol (0,6 g.)

15 Etapa B)

O composto do título é preparado a partir do intermediário sintético preparado neste exemplo, Etapa A (0,6 g) usando o procedimento descrito no Exemplo 38, Etapa B. O produto desejado é precipitado a partir de dietil éter-acetona (4:1 v/v) para produzir o composto do título como um sólido

20 (0,28 g);

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₃) δ 10,36 (br. s, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,08 (m, 4H), 6,68 (d, 2H), 3,02 (s, 2H), 0,78 (m, 2H), 0,61 (m, 2H.)

Exemplo 44

4-[5-(1-[(2R)-Morfolin-2-ilmetóxi]metil)ciclopropila]-4-fenilisoxazol-3-ila]-fenol

25 Etapa A)

A uma mistura que consiste em *tert*-butil éster de ácido 2R-hidroxi-metil-morfolina-4-carboxílico (0,61 g, preparação de enantiômero (S)-desprotegido é descrita em *Organic Letters*, 7(5), 937-939; 2005) em *N,N*-dimetilformamida (6 mL) a 0 °C é adicionado 60 % de suspensão de hidreto

30 de sódio em óleo mineral (0,09 g.) A mistura é agitada a temperatura ambiente por dez minutos e a mistura que consiste em 1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila metil ester de ácido metanossulfôni-

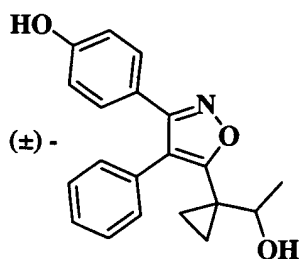
co (Exemplo 11, Etapa iv, 0.8 g) em *N,N*-dimetilformamide (4 mL) é subsequentemente adicionada em gotas. A mistura é agitada a 80 °C por cinco horas e é subsequentemente resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (50 mL.) A mistura é lavada seqüencialmente com água (20 mL) e solução de salmoura (20 mL), secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica. A eluição com hexano-acetato de etila (4:1 v/v, 7:3 v/v em gotas) produziu o primeiro intermediário sintético (2R)-{1-[3-(4-metoximetóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropilametoximetil}-morfolina-4-*terc*-butil éster de ácido carboxílico (0,62 g.)

Etapa B)

Submissão do intermediário sintético preparado neste exemplo, Etapa A, ao Método de Desproteção B (Procedimentos Gerais dos Exemplos 4-13) produziu o segundo intermediário sintético (2R)-{1-[3-(4-hidróxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropilametoximetil}-morfolina-4-*terc*-butil éster de ácido carboxílico (0,19 g.) Esse intermediário é dissolvido em diclorometano (4 mL) e a mistura resultante é resfriada até 0 °C e tratada com ácido trifluoroacético (1 mL.) A mistura é agitada a temperatura ambiente por uma hora e é subsequentemente concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é dissolvido em uma solução que consiste em amônia em metanol, e a mistura é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com diclorometano-metanol (9:1 v/v) tratada com amônia produziu o composto do título (0.06 g); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ + CD₃OD) δ 7,40 – 7,38 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,76 – 3,64 (m, 2H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,43 – 3,34 (m, 3H), 3,02 – 2,82 (m, 2H), 2,73 (t, 1H), 0,98 (m, 2H), 0,84 (m, 2H.)

Exemplo 45

(±)-4-{5-[1-(1-Hidróxi-etila)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol



O Exemplo 45 é preparado de acordo com o procedimento geral descrito para a preparação dos Exemplos 14-17 com as especificações a seguir:

Etapa B)

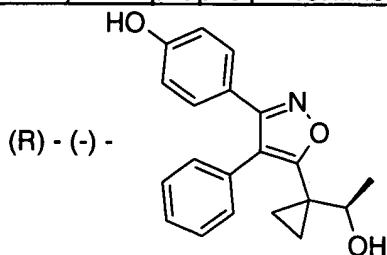
- 5 intermediário sintético comum (0,25 g)
 temperatura: 0 °C
 brometo de alquilmagnésio: brometo de metilmagnésio (dietil éter a 3.0 M, 0,22 mL)
 purificação: cromatografia instantânea de coluna de sílica gel;
 10 Eluição com hexanos-acetato de etila (4:1 v/v)
 intermediário sintético produziu: (±)-1-(1-(3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-ila}-ciclopropila)-etanol (0,184 g)

Etapa C)

- intermediário sintético preparado na Etapa B (0,184 g)
 15 fluoreto de tetrabutilamônio (0,46 mL, tetraidrofurano a 1.0 M)
 purificação: precipitado de hexanos-etanol absoluto
 composto do título produziu: 0,065 g
 Ponto de fusão 196-197 °C;
 LC/MS (APCI⁺) *m/z* 322 (MH⁺)

20 Exemplo 46

(R)-(-)-4-{5-[1-(1-Hidróxi-etila)-ciclopropila]-4-fenil-isoxazol-3-ila}-fenol



Etapa A)

A uma solução que consiste em 1-(4-metóxi-fenila)-2-fenil-

etanona (comercialmente disponível, 1011 g, 4468 mmols) em etanol absoluto (2 galões) é adicionado cloridrato de hidroxilamina (373 g, 5362 mmols) e acetato de sódio (440 g, 5362 mmols.) A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente por dois dias. A mistura é diluída com água (8 L) e a mistura resultante é agitada a temperatura ambiente por uma hora. A mistura é subsequente-mente filtrada para dar um sólido, que é enxaguado com água (3 x 4 L.) O produto é secado para produzir o intermediário sintético 1-(4-metóxi-fenila)-2-fenil-etanona oxima (948 g.)

Etapa B)

- 10 A uma solução por agitação compreendida do intermediário sintético preparado na Etapa A (1051 g) em tetraidrofurano (8 L) a $-14\text{ }^{\circ}\text{C}$ é adicionada uma solução que consiste em *n*-butillítio a 2,5 M (593 g) em hexano durante um período de duas horas. A mistura é agitada por um adicional de 30 minutos e é subsequente-mente adicionada a uma solução refrige-
 15 rada ($-5\text{ }^{\circ}\text{C}$) que consiste em diometil éster de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (832 g) em tetraidrofurano (1 L.) A mistura é agitada por 30 minutos e é subsequente-mente adicoïnada a uma mistura resfriada ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) de ácido acético (650 mL) e água (1 L.) A mistura de agitação é aquecida até a temperatura ambiente durante 30 minutos. A camada aquosa é removida e a
 20 camada orgânica é lavada com água (2 L), é separada, e é concentrada sob pressão reduzida para produzir o intermediário sintético 1-[5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenila)-4-fenil-4,5-diidro-isoxazol-5-ila]-cyclopropano-metil éster de ácido carboxílico (2354 g.)

Etapa C)

- 25 A uma solução que consiste em 1-[5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenila)-4-fenil-4,5-diidro-isoxazol-5-ila]-ciclopropano-metil éster de ácido carboxílico (2354 g) em tolueno (8 L) é adicionado monoidrao de ácido *p*-toluenossulfônico (40,8 g.) A mistura é agitada a $64\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 6,5 horas e é subsequente-mente filtrada sobre um reboco Celite. O reboco de Celite é lavado com tolu-
 30 eno (2 x 1 L) e o filtrado é diluído com uma mistura de isopropanol (6 L) e heptano (6 L) para formar um precipitado. O precipitado é triturado para produzir um sólido. O sólido é triturado em uma mistura de isopropanol (6 L) de

heptano (2 L) por 3,5 horas e é subsequente­mente coletado por filtra­gem. O sólido é secado para produzir o intermediário sintético 1-[3-(4-metóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropano-metil éster de ácido carboxílico (889 g.)

Etapa D)

- 5 A uma solução que consiste em morfolina (15 g) em tetraidrofu-
rano anidro (300 mL) a 0 °C é adicionada uma solução (110 mL) que consis-
te em brometo de metilmagnésio a 1.4 M (18 g) em tolueno- tetraidrofurano
(3:1 v/v.) A mistura de agitação é aquecida até 2 °C durante 15 minutos e
uma solução que consiste em intermediário sintético preparado na Etapa C
10 (20 g) em tetraidrofurano (100 mL) é subsequente­mente adicionada. A mis-
tura de agitação é aquecida até a temperatura ambiente durante 2,25 horas.
A mistura é subsequente­mente resfriada até 0 °C e é extraída com cloreto
de amônio aquoso saturado (100 mL) e diluída com acetato de etila (100
mL.) As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com uma
15 porção recente de acetato de etila (100 mL.) As camadas orgânicas são
combinadas e lavadas sequencialmente com cloreto de amônio aquoso satu-
rado e solução de salmoura. A camada orgânica é secada sobre sulfato de
sódio anidro e filtrado através de um plug de sílica gel. O filtrado é concen-
trado sob pressão reduzida para produzir o intermediário sintético {1-[3-(4-
20 metóxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-ila]-ciclopropila}-morfolin-4-il-metanona (25.4
g.)

Etapa E)

- A uma solução que consiste no intermediário sintético preparado
na Etapa D (13 g) em tolueno anidro (300 mL) é adicionado cloreto de alu-
25 mínio (26 g.) A mistura de agitação é trazida para refluxo por uma hora e é
subsequente­mente resfriada até a temperatura ambiente. A essa mistura é
adicionado acetato de etila (600 mL) seguido pela adição de cubos de gelo
em gotas até os insolúveis se dissolverem completamente na mistura bifási-
ca resultante. A camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída
30 com uma porção livre de acetato de etila (200 mL.) Os extratos de acetato
de etila são combinados e lavados com solução de salmoura (200 mL.) A
camada orgânica é separada, secada, filtrada e o filtrado é concentrado sob

pressão reduzida. O concentrato é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com um gradiente (0-100 % de acetato de etila em hexanos) seguida pela precipitação do diclorometano produziu o intermediário sintético {1-[3-(4-hidróxi-fenila)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropila}-morolin-4-il-metanona (9.6 g.)

Etapa F)

A uma solução por agitação que consiste no intermediário sintético preparado na Etapa E (20,3g) em tetraidrofurano anidro (174 mL) a 0 °C é adicionado seqüencialmente trietilamina (12 g), 4-dimetilaminopiridina (1.6 g) e uma solução que consiste em cloreto de tetrabutildimetilsilila (12 g) em tetraidrofurano anidro (87 mL.) A mistura é deixada para aquecer até a temperatura ambiente quando continua a ser agitada por 18 horas. A mistura é diluída com acetato de etila e lavada seqüencialmente com cloreto de amônio aquoso saturado e solução de salmoura. A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com um gradiente (0-60 % de acetato de etila em hexanos) produziu o intermediário sintético (1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetilsilaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropila)-morfolin-4-il-metanona (22.9 g.)

Etapa G)

A uma solução por agitação que consiste no intermediário sintético preparado na Etapa F (21 g) em tetraidrofurano anidro (200 mL) a -10 °C é adicionada uma solução consistindo em brometo de metilmagnésio a 1,4 M em tolueno-tetraidrofurano (3:1 v/v, 200 mL) durante 30 minutos. A mistura é deixada para aquecer até a temperatura ambiente enquanto continua a ser agitada por 18 horas. A mistura é tratada com cloreto de amônio aquoso saturado (100 mL) e é diluída com acetato de etila (500 mL.) A camada orgânica é separada e lavada seqüencialmente com uma porção recente de cloreto de amônio aquoso saturado (100 mL) e solução de salmoura (100 mL.) A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purifi-

cao por cromatografia instantânea de coluna de sílica gel. A eluição com hexanos- acetato de etila (4:1 v/v) produziu o intermediário sintético 1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenila]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropila)-etanona (15,14 g.)

5 Etapa H)

A uma mistura que consiste em borano-tetraidrofurano a 1 M complexo em tetraidrofurano estabilizado com 0,005 M de 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina (35 mL) e uma solução que consiste em (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina a 1 M em tolueno (7,9 mL) é adicionaa em gotas durante 110 minutos uma mistura que consiste no intermediário sintético preparado na Etapa G (17 g) em tolueno (120 mL) a temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura é agitada por quinze minutos e é subsequëntemente resfriada até 0 °C. A essa mistura é adicionada uma solução que consiste em fluoreto de tetrabutilamônio a 1 M em tetraidrofurano (53 mL) durante 25 minutos. A mistura é agitada por um adicional de auinze minutos e é subsequëntemente tratada com cloreto de amônio aquoso saturado (500 mL) e diluída com acetato de etila (800 mL.) As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com solução de salmoura (100 mL.) A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido. O sólido é triturado em hexanos- diclorometano (1:1 v/v, 140 mL) por cinco minutos e os sólidos resultantes são coletados por filtragem e secados para produzir um sólido (11,9 g.) O sólido é dissolvido em acetonitrila quente (250 mL.) Água quente (300 mL) é adicionada com agitação e a mistura é resfriada com agitação para precipitar um sólido. O sólido é coletado por filtragem e secado em um forno a vácuo (70 °C) durante a noite para produzir o composto do título (8.16 g); ponto de fusão 213 °C; rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = -25.2^\circ$ (metanol.)

Exemplo 47

30 (±)-4-{5-[1-(1-Hidróxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol

Exemplo 47 (0,068 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito para a preparação do Exemplo 45 exceto brometo de etil-

magnésio que é substituído por brometo de metilmagnésio; ponto de fusão 175 a 176 °C; LC/EM (APCI) m/z 336 (MH^+).

Exemplo 48

(R)-(-)-4-{5-[1-(1-Hidróxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol

5 Etapa A)

A uma solução em agitação consistindo em cloreto de oxalila (5,0 mL) em diclorometano (115 mL) a -78 °C é adicionado em gotas uma solução consistindo em sulfóxido de dimetila (8,2 mL) em diclorometano (25 mL) durante dez minutos. A mistura é agitada a -78 °C por 40 minutos, e a

10 solução consistindo em ($\pm$)-1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ol (intermediário sintético preparado no Exemplo 47, 18,70 g) em diclorometano (150 mL) é subseqüentemente adicionada em gotas durante uma hora. A mistura é agitada a -78 °C por 30

15 minutos adicionais e trietilamina em excesso é subseqüentemente adicionada em gotas. A mistura em agitação é deixada aquecer gradualmente à temperatura ambiente durante a noite. A mistura em agitação é tratada com água. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com uma porção fresca de diclorometano. Os extratos orgânicos combinados são lavados com solução de salmoura, secados com sulfato de magnésio anidro,

20 filtrados e concentrados sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com hexanos-acetato de etila (17:3 v/v) proporcionou o intermediário sintético 1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ona (17,90 g).

25 Etapa B)

A uma solução consistindo em complexo de borano-tetrahidrofurano a 1M em tetrahidrofurano (13 mL, estabilizados com 1,2,2,6,6 -pentametilpiperidina) em tetrahidrofurano é adicionada uma solução consistindo em (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina a 1 M em tolueno (2,9

30 mL). A esta mistura é adicionada em gotas uma mistura consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa A (6,54 g) em tolueno (50 mL). A mistura é agitada por vinte minutos e é subseqüentemente resfriada a 0 °C.

A esta mistura é adicionada uma solução consistindo em fluoreto de tetrabutilamônio a 1 M em tetrahidrofurano (20 mL). A mistura é agitada por mais quinze minutos. Poucos milímetros de metanol são adicionados à mistura, e a mistura é subsequente diluída com acetato de etila e lavada com cloreto de amônio aquoso saturado e solução de salmoura. A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é triturado em hexanos-clorofórmio até formar um sólido. A suspensão é concentrada sob pressão reduzida, e o sólido é triturado com clorofórmio. Os sólidos resultantes são coletados por filtração, precipitados duas vezes com etanol-hexanos para proporcionar o composto do título (3,95 g); ponto de fusão 163 a 164 °C; EM (APCI⁺) *m/z* 336 (MH⁺); $[\alpha]^{25,2}_{589\text{nm}} = -43,7^\circ$ (metanol).

Exemplo 49

4-{5-[1-(1-Hidróxi-1-metil-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol

15 Etapas A)

A uma solução em agitação consistindo em metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico (Exemplo 1, Etapa D, 1,0 g) em tetrahidrofurano anidro (5 mL) a 0 °C é adicionada em gotas uma solução consistindo em brometo de metilmagnésio a 1,4 M em tolueno-tetrahidrofurano (3:1 v/v, 3,2 mL). A mistura em agitação é deixada aquecer gradualmente à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é subsequente resfriada a 0 °C e extraída com água. A mistura subsequente é extraída com acetato de etila. O extrato orgânico é lavado sequencialmente com cloreto de amônio aquoso saturado e solução de salmoura, é secado sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrado e é concentrado sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com um gradiente (0 a 15 % de acetato de etila em hexanos) proporcionou o intermediário sintético 2-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-2-ol (0,480 g.)

Etapas B)

O composto do título (0,313 g) é preparado do intermediário sinté-

tico preparado na Etapa A usando o procedimento descrito no Exemplo 45, Etapa C; ponto de fusão 212 a 213 °C, LC/EM (APCI⁺) *m/z* 336 (MH⁺).

Exemplo 50

4-{5-[1-(1-Etil-1-hidróxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol

- 5 O composto do título é preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 49 exceto brometo de etilmagnésio que é substituído por brometo de metilmagnésio; ponto de fusão 118 a 119 °C; LC/EM (APCI⁺) *m/z* 346 (MH⁺.)

Exemplos 51 a 59

- 10 Exemplos 51-59 são preparados usando a seguinte síntese combinatorial. Em um frasco de reação de 2 dracmas é adicionada uma solução consistindo em 0,045 M Composto E, Exemplo 1, em diclorometano (3,3 mL). A esta solução é adicionada trietilamina (0,035 mL) e 0,2 mmol do cloreto ácido identificado abaixo (na Tabela A, coluna 2) em diclorometano.
- 15 As misturas de reação são agitadas à temperatura ambiente durante a noite, depois a 40 °C por 20 horas. Um adicional de 0,2 mmol de cloreto ácido e trietilamina é adicionado, e as misturas de reação são agitadas novamente à temperatura ambiente por três dias. As reações são extintas com resina de Si-propilamina (Aldrich, Carregamento: 1,0 mmol/g, 600 mg/reação), e as
- 20 misturas subsequêntes são agitadas durante a noite. A resina é removida por filtração e o filtrado concentrado no Genevac. Cada reação é subsequêntemente diluída com tetrahidrofurano (2 mL) e uma solução consistindo em fluoreto de tetrabutilamônio a 1,0 M em tetrahidrofurano é adicionada. Os frascos de reação são agitados por 1,5 hora. As reações são purificadas por
- 25 HPLC preparatória.

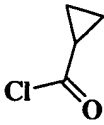
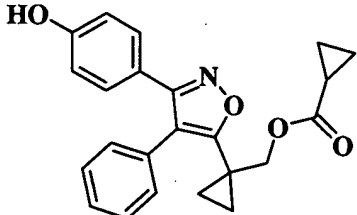
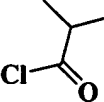
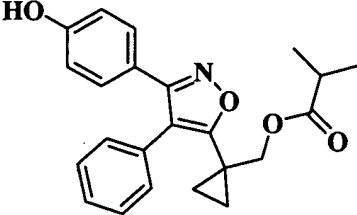
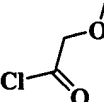
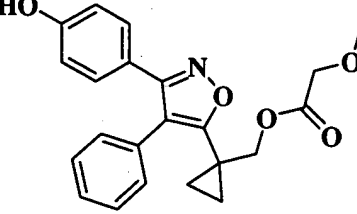
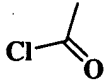
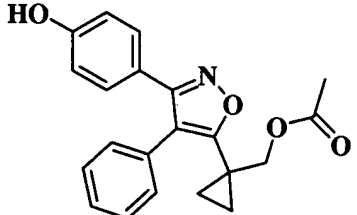
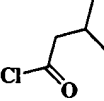
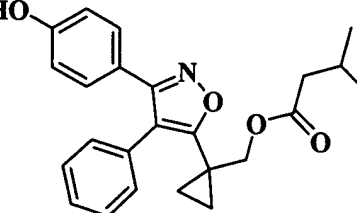
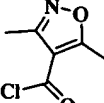
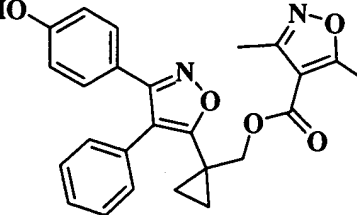
Os produtos finais são caracterizados por uma das seguintes técnicas LC/EM, como identificado na coluna 4 abaixo. O valor de EM gerado é relatado na coluna 5,

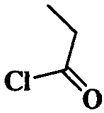
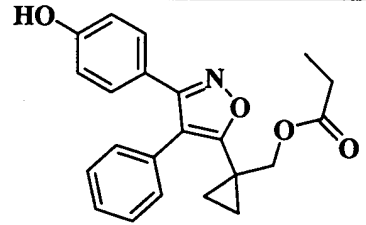
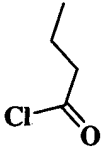
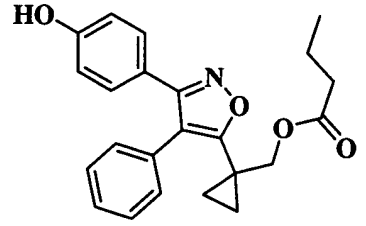
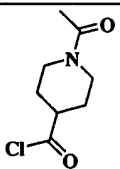
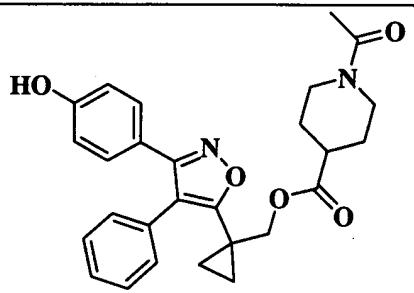
Métodos EM

- 30 Método nº 1 - máquinas OA: Phenomenex Develosil Combi RP3, coluna de 50x4,6 mm, 45°C, X-2% H₂O durante 3,5 min, mantido por 0,5 min)

Método nº 2 - Águas Xterra EM C-18, 150x4,6 mm, 5 µM, 90-10% de H₂O durante 8,0 min, mantido por 1,5 min, vazão = 1,5 mL/min, volume de injeção, 20 µL)

Tabela A

Número do Exemplo	Cloreto Ácido	Produto Final		EM
51			1	70-2% H ₂ O, 254 nm, 3,560 min (100%, M+1 376,2)
52			1	70-2% H ₂ O, 254 nm, 3,746 min (100%, M+1 378,2)
53			1	70-2% H ₂ O, 254 nm, 3,161 min (100%, M+1 380,2)
54			1	70-2% H ₂ O, 254 nm, 3,256 min (100%, M+1 350,2)
55			1	70-2% H ₂ O, 254 nm, 3,922 min (100%, M+1 392,2)
56			1	70-2% H ₂ O, 254 nm, 3,664 min (99%, M+1 431,2)

Número do Exemplo	Cloreto Ácido	Produto Final		EM
57			2	8,05 min (100%, M+1 363,4)
58			2	8,53 min (100%, M+1 377,4)
59			2	6,75 min, (100%, M+1 460,0)

Exemplo 60

Isobutil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

- A uma solução em agitação consistindo no Exemplo 87 (1,5 g) em éobutanol (10 mL) é cuidadosamente adicionado cloreto de tionila (3 mL). A mistura em agitação é aquecida à 60 °C por 7,5 horas. A mistura de reação é resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso a 5%, água e solução de salmoura. A camada orgânica é secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com um gradiente (0 a 25 % de acetato de etila em hexanos) proporcionou um resíduo. O resíduo é precipitado de hexanos-dietil éter para proporcionar o composto do título (0,98 g); ponto de fusão 109 a 110 °C; LC/EM (APCI⁺) *m/z* 378 (MH⁺).

Exemplo 61

Isopropil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-

ciclopropanocarboxílico

O composto do título (2,0 g) é preparado usando o procedimento geral descrito no Exemplo 60 exceto éopropanol que é substituído por éobutanol; ponto de fusão 175 °C; LC/EM (APCI⁺) *m/z* 350 (MH⁺).

5 Exemplos 62 a 86

Exemplos 62 a 86 são preparados usando a seguinte síntese combinatorial. Em um frasco de 2 dracmas é adicionado 0,1 mmol da amina apropriada como identificada na coluna 2, a este é adicionada uma solução consistindo em 0,1 mmol do aldeído, 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-
 10 fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarbaldeído (Exemplos 14 a 17 do Procedimento Geral, Etapa A) em DCM (1 mL) e uma solução consistindo em 0,3 mmol de triacetoxiboroidreto de tetrametilamônio em DCM (1 mL). As misturas de reação são agitadas à temperatura ambiente por 4 h e depois 0,3 mmol de ácido acético é adicionado. As reações são agitadas à tempera-
 15 tura ambiente durante a noite e subsequêntemente uma solução consistindo em 0,3 mmol de triacetoxiboroidreto de tetrametilamônio em DCM (1 mL) e adicionado. As misturas de reação são agitadas à temperatura ambiente durante a noite, e uma solução consistindo em fluoreto de tetrabutylamônio a 1 M em tetrahidrofurano (0,15 mL) é subsequêntemente adicionada. As mistu-
 20 ras de reação são agitadas à temperatura ambiente por duas horas, e água (3 mL) é subsequêntemente adicionada. A camada de DCM diclorometano é separada através da passagem das colunas de separação de fase e depois concentrada no Genevac. As amostras são purificadas por HPLC. Os produtos finais são caracterizados por LC/EM, que é realizado do seguinte modo.

25 Coluna: Atlantis C18, 100mm X 4,6mm, 3 microns

Vazão: 1ml/min

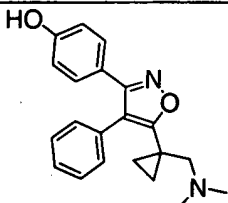
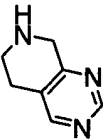
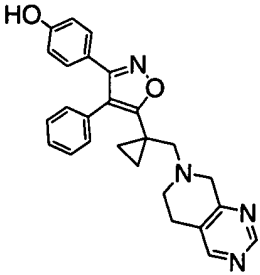
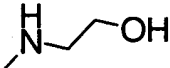
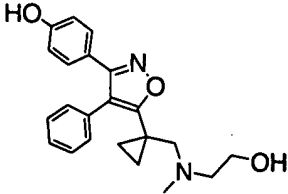
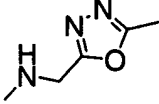
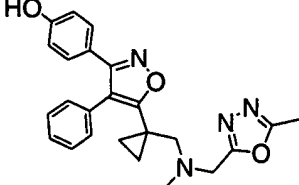
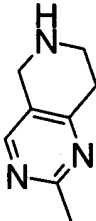
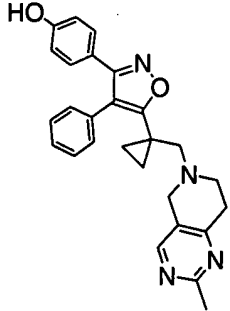
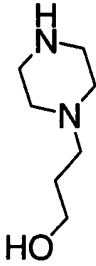
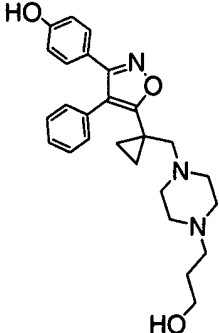
Solvente: A= acetonitule

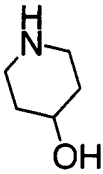
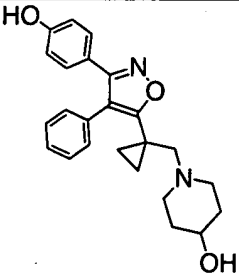
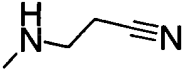
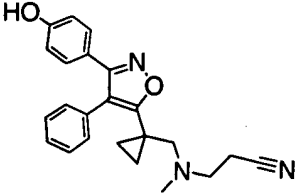
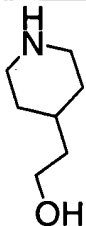
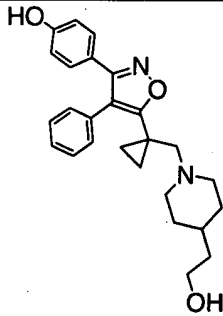
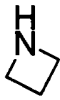
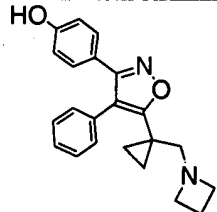
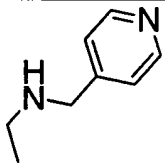
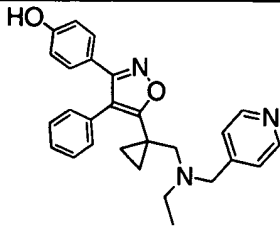
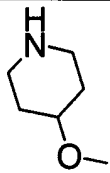
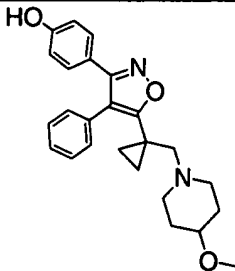
B= água com 10mM NH₄ OAC

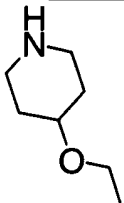
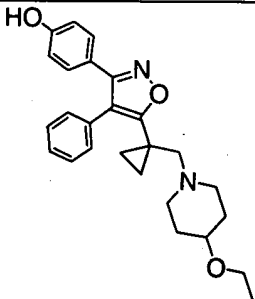
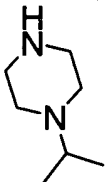
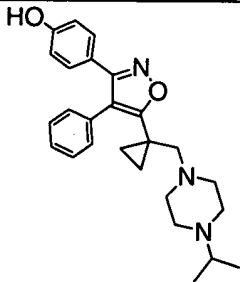
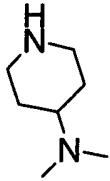
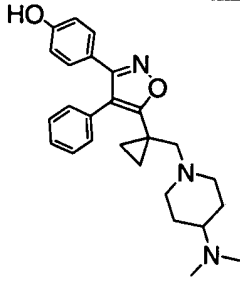
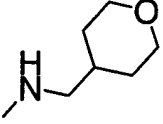
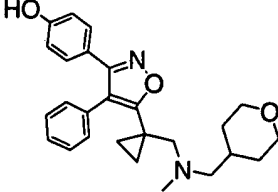
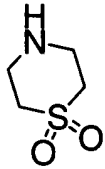
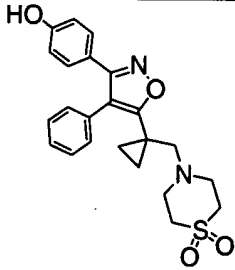
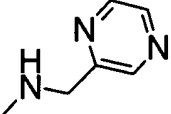
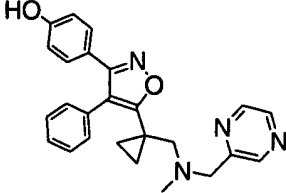
Método: 0 a 3 min. 25%A, 75% B; 3 a 8 min

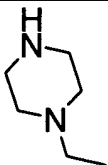
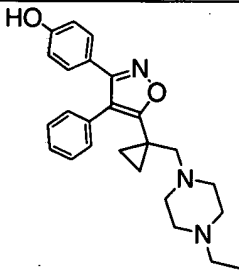
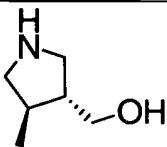
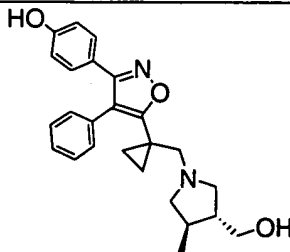
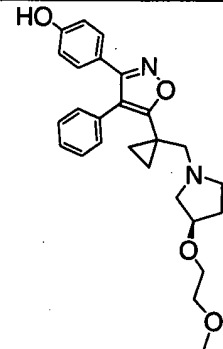
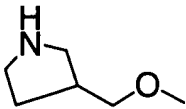
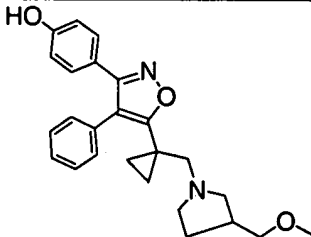
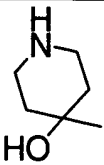
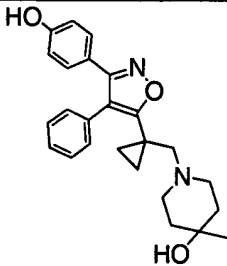
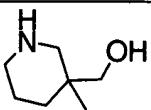
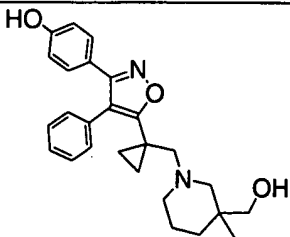
30 95%A, 5% B

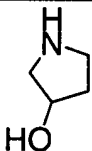
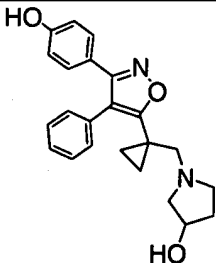
8 a 10 min. 25%A, 75% B

Número do Exemplo	Amina	Produto Final	LC/EM
62			LC/EM: 254 nM, 3,52 min (100%, M+1 335,4)
63			LC/EM: 254 nM, 3,95 min (100%, M+1 425,5)
64			LC/EM: 254 nM, 3,37 min (100%, M+1 365,4)
65			LC/EM: 254 nM, 3,82 min (100%, M+1 417,5)
66			LC/EM: 254 nM, 3,88 min (80%, M+1 439,5)
67			LC/EM: 254 nM, 3,42 min (100%, M+1 434,5)

Número do Exemplo	Amina	Produto Final	LC/EM
68			LC/EM: 254 nM, 3,33 min (100%, M+1 391,5)
69			LC/EM: 254 nM, 4,18 min (100%, M+1 374,5)
70			LC/EM: 254 nM, 3,33 min (100%, M+1 419,5)
71			LC/EM: 254 nM, 3,30 min (100%, M+1 347,4)
72			LC/EM: 254 nM, 4,72 min (100%, M+1 426,5)
73			LC/EM: 254 nM, 4,14 min (95%, M+1 405,5)

Número do Exemplo	Amina	Produto Final	LC/EM
74			LC/EM: 254 nM, 4,42 min (100%, M+1 419,5)
75			LC/EM: 254 nM, 3,77 min (100%, M+1 418,5)
76			LC/EM: 254 nM, 3,87 min (98%, M+1 418,5)
77			LC/EM: 254 nM, 4,57 min (100%, M+1 419,5)
78			LC/EM: 254 nM, 3,80 min (100%, M+1 425,5)
79			LC/EM: 254 nM, 4,07 min (100%, M+1 413,5)

Número do Exemplo	Amina	Produto Final	LC/EM
80			LC/EM: 254 nM, 3,72 min (100%, M+1 404,5)
81			LC/EM: 254 nM, 3,45 min (100%, M+1 405,5)
82			LC/EM: 254 nM, 3,78 min (100%, M+1 435,5)
83			LC/EM: 254 nM, 3,94 min (100%, M+1 405,5)
84			LC/EM: 254 nM, 3,38 min (89%, M+1 405,5)
85			LC/EM: 254 nM, 4,15 min (100%, M+1 419,5)

Número do Exemplo	Amina	Produto Final	LC/EM
86			LC/EM: 254 nM, 3,28 min (100%, M+1 377,5)

Exemplo 87Ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

A uma solução consistindo em metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico (Exemplo 1, Composto D, 10 g) em tetrahidrofurano (100 mL) é adicionado um hidróxido de sódio a 50% em peso em solução de água (10 mL). A mistura é aquecida a 60°C por 18 horas. A mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida e dividida entre dietil éter e água. A camada aquosa é lavada com dietil éter e acidificada para pH 5 com ácido clorídrico aquoso concentrado. A fase aquosa é extraída com acetato de etila. Os extratos combinados são lavados com água e solução de salmoura, secados sobre sulfato de sódio anidro e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título (5,64 g); EM (APCI⁺) *m/z* 322 (MH⁺).

Exemplo 88

2-Metóxi-etil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

A uma solução consistindo no produto do Exemplo 87 (0,50 g) em 2-metoxietanol (5 mL) é adicionado cloreto de tionila (1,0 mL). A mistura é aquecida a 60°C por 18 h e é subsequenteiramente resfriada, diluída com acetato de etila, lavada com água e solução de salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com um gradiente (0 a 50 % de acetato de etila em hexanos) proporcionou o composto do título (0,37 g); EM (APCI⁺) *m/z* 380 (MH⁺).

Exemplo 89

Ciclopentil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

- 5 O composto do título (0,31 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 88, exceto ciclopentanol que é substituído por 2-metoxietanol; EM (APCI⁺) m/z 390 (MH⁺).

Exemplo 90

Isobutil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

- 10 O composto do título (0,37 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 88, exceto éobutanol que é substituído por 2-metoxietanol; EM (APCI⁺) m/z 378 (MH⁺).

Exemplo 91

Propil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

- 15 O composto do título (0,43 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 88, exceto *n*-propanol que é substituído por 2-metoxietanol; EM (APCI⁺) m/z 364 (MH⁺).

Exemplo 92

Benzil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

- 20 O composto do título (0,22 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 88, exceto álcool benzílico que é substituído por 2-metoxietanol; EM (APCI⁺) m/z 412 (MH⁺).

Exemplo 93

2,2-Dimetil-propil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

- 25 O composto do título (0,43 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 88, exceto 2,2-dimetilpropanol que é substituído por 2-metoxietanol; EM (APCI⁺) m/z 392 (MH⁺).

Exemplo 94

Butil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-

ciclopropanocarboxílico

O composto do título (0,41 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 88, exceto *n*-butanol que é substituído por 2-metoxietanol; EM (APCI⁺) *m/z* 378 (MH⁺).

5 Exemplo 95Ciclobutilmetil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

O composto do título (0,20 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 88, exceto ciclobutilmetanol que é substituído por 2-metoxietanol; EM (APCI⁺) *m/z* 378 (MH⁺).

Exemplo 96Etil éster de ácido 1-[3-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílicoEtapas A)

15 A uma suspensão de agitação consistindo em tricloreto de alumínio (15,9 g) em diclorometano (200 mL) resfriado a uma temperatura interna de -10°C sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionado 2-fluoroanisol (10 g) durante um minuto. Cloreto de fenilacetila (11,6 mL) é subsequente-
20 mente adicionado à mistura a uma taxa que mateve a temperatura interna abaixo de 0 °C. A mistura de reação é deixada aquecer à temperatura ambiente durante a noite. Água (100 mL) é cuidadosamente adicionada à mistura em agitação. As camadas são subsequente-mente separadas e a camada de diclorometano é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é dissol-
25 vido em acetato de etila e lavado com água, hidróxido de sódio a 1 M, água e salmoura. A camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, fil-
trada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o intermediário sintético 1-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona (14,1 g).

Etapas B)

30 A uma mistura consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa A (14,1 g) em etanol (200 mL) são adicionados cloridrato de hidroxilamina (4,81 g) e acetato de sódio (5,92 g). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 18 horas e é subsequente-mente dividida entre acetato de

etila e água. A camada orgânica é separada e é lavada com água e solução de salmoura solution, é secada sobre sulfato de sódio anidro, é filtrada, e é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com um gradiente (0 a 50 % de acetato de etila em hexanos) proporcionou o intermediário sintético oxima de 1-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona (9,81 g).

Etapas C e D)

O intermediário sintético etil éster de ácido 1-[3-(3-flúor-4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (0,60 g) é preparado do intermediário sintético preparado na Etapa B usando o procedimento geral descrito no Exemplo 1, Etapas C e D.

Exemplo 97

Etil éster de ácido 1-[3-(3-flúor-4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

A uma mistura em agitação consistindo no Exemplo 96 (0,60 g) em diclorometano (10 mL) resfriado a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionado tribrometo de boro (0,60 mL). A mistura é agitada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por uma hora e é subsequenteiramente tratada com cloreto de amônio aquoso saturado. A mistura é extraída com acetato de etila. A camada orgânica é separada, lavada com água e solução de salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com um gradiente (0 a 20 % de acetato de etila em hexanos) proporcionou o composto do título (0,028 g); EM (APCI⁺) m/z 368 (MH⁺).

Exemplo 98

2-Flúor-4-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol

Etapa A)

A uma solução em agitação consistindo no Exemplo 96 (3,00 g) em tetrahydrofurano (50 mL) resfriado a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionado um hidreto de lítio a 1,0 M em solução de tetrahydrofurano (15,7 mL) durante cinco minutos. A mistura é agitada a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 45 minutos e é cuidadosamente extinta com cloreto de amônio aquoso saturado

(25 mL). A mistura é extraída com acetato de etila e a camada orgânica é lavada com água e solução de salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o intermediário sintético {1-[3-(3-fluóor-4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol.

Etapa B)

A uma solução em agitação consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa A (0,50 g) em diclorometano (10 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionado complexo de trifluoreto de boro-dimetil sulfeto (1,86 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente por dois dias e é subseqüentemente dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica é lavada com água e solução de salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e and concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com um gradiente (0 a 50 % acetato de etila em hexanos) proporcionou o composto do título (0,25 g); EM (APCI⁺) *m/z* 326 (MH⁺).

Exemplo 99

4-{5-(1-(Diciclopropil-hidróxi-metil)-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol

Etapa A)

O intermediário sintético etil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 1, Etapas A a D, exceto dietil éster de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico que é substituído por dimetil éster de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico na Etapa C.

Etapa B)

A uma solução em agitação consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa A (2.0 g) em tetrahidrofurano anidro (10 mL) resfriado a 0 °C é adicionada uma solução consistindo em brometo de ciclopropilmagnésio a 0,5 M em tetrahidrofurano (9,5 mL). A mistura é agitada a 0 °C por duas horas e subseqüentemente à temperatura ambiente por 18 horas. A mistura é subseqüentemente tratada com cloreto de amônio aquoso saturado (25 mL) e extraída com acetato de etila (200 mL.) A camada orgânica é

separada e é lavada com uma porção fresca de cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL) e solução de salmoura (50 mL.) A camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com diclorometano proporcionou o intermediário sintético

5 1'-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-yl}-ciclopropil)-díciclopropil-metanol (0,337 g).

Etapa C)

A uma solução em agitação consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa B (0,30 g) em tetrahidrofurano anidro (10 mL) é adicionado fluoreto hidrato de tetrabutílamônio (0,30 g). A mistura é agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura é tratada com cloreto de amônio aquoso saturado (20 mL) e subsequente extraída com acetato de etila (200 mL). A camada orgânica é separada e é lavada com uma porção fresca de cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL) e solução de salmoura (50 mL). A camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com hexanos-acetato de etila (7:3 v/v) proporcionou o composto do título (0,192 g); ponto

10 de fusão 169 a 170 °C; EM (APCI⁺) *m/z* 388 (MH⁺).

15 20

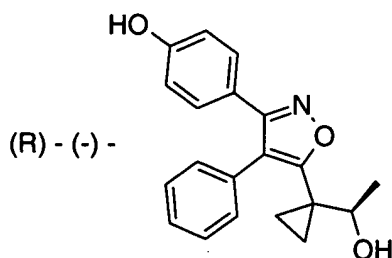
Exemplo 100

Exemplo 100 provê várias sínteses alternativas do composto, 4-{5-[1-(1-hidróxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol, que é o produto do Exemplo 45, e seus enantiômeros individuais (R)-(-)-4-{5-[1-(1-hidróxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol e (S)-(+)-4-{5-[1-(1-hidróxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol. Este exemplo também ilustra a preparação dos enantiômeros de (±)-4-{5-[1-(1-hidróxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol.

25

Síntese Alternativa A

30 (R)-(-)-4-{5-[1-(1-Hidróxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol



Etapa A)

Um frasco de reação de 5 litros e quatro gargalos com um agitador mecânico, funil de adição constante, linha de nitrogênio, banho de resfriamento e sonda de temperatura é montado. O frasco é purgado com nitrogênio e carregado com anisol (1050 mL). O líquido é agitado e resfriado a – 8,6 °C usando um banho de gelo seco/acetona. Tricloreto de alumínio (474,0 g) é adicionado em porções durante 25 minutos enquanto a temperatura interna é mantida abaixo de +2,4 °C. A mistura é agitada e resfriada a –5,0 °C, e cloreto de fenilacetila (433 mL) é subsequentelemente adicionada durante 75 minutos usando um funil de adição constante enquanto a temperatura é mantida abaixo de +4,5 °C. A mistura de reação continuou em agitação fria. Um frasco de dez litros com evaporador giratório com um agitador mecânico e termômetro digital é montado. O frasco é carregado com tolueno (2,25 L), água (3,5 L) e gelo (840 g) e com agitação da mistura de reação é lentamente adicionado durante 30 minutos enquanto mantém a temperatura abaixo de +50 °C. O frasco de reação é enxaguado com uma mistura de tolueno (1,0 L) e água (0,5 L) e o rinsado é transferido ao frasco do evaporador giratório. A mistura bifásica é agitada por 30 minutos e é subsequentelemente deixada em espera. A camada aquosa é removida por vácuo e a camada orgânica é lavada com uma porção fresca de água (1,5 L), carbonato de potássio aquoso a 5 % (1,5 L), e outra porção de água (1,5 L). A camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida (50 Torr) no evaporador giratório com uma temperatura de banho de 50 °C. Cerca de 1 L de tolueno é removido e uma mistura é deixada em espera pela tarde. A mistura é concentrada ainda no evaporador giratório até a pressão ser reduzida a 34 Torr e muito pouco solvente é destilado. A quantidade total do solvente removido é de cerca de 3 L. O frasco é removido do evaporador giratório e equipado com um agitador

mecânico. Heptano (2,0 L) é adicionado com agitação. Um precipitado formado e a suspensão espessada com tempo. A suspensão é diluída ainda com heptano (3,0 L). A suspensão resultante é agitada por 30 minutos e filtrada subsequente. Os sólidos são lavados com heptano (2 x 1 L) e secados em um forno a vácuo a 45 °C por 19 horas, 45 minutos para proporcionar o intermediário sintético 1-(4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona (561,67 g).

Etapa B)

A uma solução do produto da Etapa A, 1-(4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona, (1011 g, 4468 mmoles) em etanol absoluto (2 galões) são adicionados cloridrato de hidroxilamina (373 g, 5362 mmoles) e acetato de sódio (440 g, 5362 mmoles.) A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por dois dias. A mistura é diluída com água (8 L) e a mistura resultante é agitada à temperatura ambiente por uma hora. A mistura é subsequentemente filtrada para dar um sólido, que é enxaguado com água (3 x 4 L). O produto é e secado para proporcionar o intermediário sintético oxima de 1-(4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona (948 g).

Etapa C)

A uma solução em agitação consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa B (1051 g) em tetrahydrofurano (8 L) a -14 °C é adicionada uma solução consistindo em *n*-butil-lítio a 2,5 M (593 g) em hexano durante um período de duas horas. A mistura é agitada por 30 minutos adicionais, e é subsequentemente adicionada a uma solução fria (-5 °C) consistindo em dimetil éster de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (832 g) em tetrahydrofurano (1 L). A mistura é agitada por 30 minutos e é subsequentemente adicionada a uma mistura fria (0 °C) de ácido acético (650 mL) e água (1 L). A mistura em agitação é aquecida à temperatura ambiente durante 30 minutos. A camada aquosa é removida e a camada orgânica é lavada com água (2 L), é separada, e é concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o intermediário sintético metil éster de ácido 1-[5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (2354 g).

Etapa D)

A uma solução do produto da Etapa C, metil éster de ácido 1-[5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, (2354 g) em tolueno (8 L) é adicionado monohidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (40,8 g). A mistura é agitada a 64 °C por 6,5 horas e é subsequente filtrada sobre um filtro de Celiute. A torta de Celite é lavada com tolueno (2 x 1 L) e o filtrato é diluído com uma mistura de isopropanol (6 L) e heptano (6 L) para formar um precipitado. O precipitado é triturado para proporcionar um sólido. O sólido é triturado em uma mistura de isopropanol (6 L) e heptano (2 L) por 3,5 horas e é subsequentemente coletado para filtração. O sólido é secado para proporcionar o intermediário sintético metil éster de ácido 1-[3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (889 g).

Etapa E)

Cada um dos dois reatores ChemGlass de vinte litros, Reator A e Reator B, é equipado com um agitador mecânico, linha de gás de nitrogênio, Huber Chiller, e sonda de temperatura. Reator A é purgado com nitrogênio por 30 minutos e é carregado com o intermediário sintético preparado acima na Etapa D (869 g) e diclorometano (4,0 L). The Huber Chiller é ajustado para -25 °C, e a mistura em agitação é resfriada a uma temperatura interna de -14,1 °C, e tribrometo de boro (5 x 500 g) é subsequentemente adicionado em porções durante uma hora enquanto mantém a temperatura abaixo de -12 °C. Em finalização da adição de tribrometo de boro, a temperatura interna da mistura é -13,6 °C. A mistura é agitada a frio por 90 minutos e é transferida durante 40 minutos para agitar a água (10 L) no Reator B (Huber Chiller ajustado para assistir no controle do exotermo no Reator B como temperatura é mantida abaixo de +37 °C), que tem duas portas traseiras abertas para facilitar o escape do gás. Reator A é enxaguado com diclorometano (2,0 L) e o rinsado é transferido para o Reator B. A mistura em agitação no Reator B é diluída com a adição lenta de água (5,0 L). A mistura bifásica é agitada por 30 minutos e é deixada em espera. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com água (4 x 5 L). A camada orgânica é separada e é concentrada sob pressão reduzida. O concentra-

do é submetido à pressão atmosférica para proporcionar o intermediário sintético sólido metil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (1004 g).

Etapas F)

- 5 A uma mistura consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa E acima (980 g) em diclorometano (4,5 L) mantido entre 16 a 25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionado cloreto de *terc*-butildimetilsilila (464 g). 1-Metilimidazol (245 mL) é subsequente adicionado durante cerca de um período de seguindo por diclorometano (0,5 L) e a mistura é
- 10 agitada por cinco dias. A mistura é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é dividida entre água (4,0 L) e metil *terc*-butil éter (8,0 L.) A mistura é agitada por dez minutos e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com água (2 x 2 L) e é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é absorvido em metil *terc*-butil éter (1,0 L) e a mistura é concen-
- 15 trada sob pressão reduzida. Isso é repetido uma vez mais para proporcionar o intermediário sintético metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico (1302 g).

Etapas G)

- 20 A uma mistura em agitação consistindo em cloridrato de *O,N*-dimetil-hidroxilamina (43,6 g) em THF (435 mL) a -25 °C sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionado *n*-butil-lítio a 1,6 M em hexanos (560 mL) durante cinquenta minutos enquanto mantém a temperatura interna abaixo de -16 °C. O funil de adição é enxaguado com THF (25 mL) e o rinsato é drenado na mistura de reação em agitação. Uma solução consistindo no intermediário
- 25 sintético preparado na Etapa F (100 g) em THF (236,6 g de massa de solução total, 42,4 % em peso do intermediário sintético em THF) é adicionada durante aproximadamente um minuto, mantendo a temperatura interna da mistura de reação entre -19 °C e +1 °C. A mistura de reação é agitada a frio por 50 minutos e é subsequente tratada com cloreto de amônio aquoso saturado (250 mL) e água (250 mL), mantendo a temperatura da mistura
- 30 de reação entre 4 °C e 18 °C. A mistura é agitada por dez minutos e é diluída com metil *terc*-butil éter (1 L). As camadas são misturadas e separadas, e

a camada orgânica é lavada com água (2 x 250 mL), secada sobre sulfato de magnésio anidro, e filtrada através de Celite. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o intermediário sintético metóxi-metil-amida de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico (103,5 g).

Etapa H)

A uma mistura em agitação consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa G (103,5 g) em THF (500 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionada uma solução consistindo em brometo de metilmagnésio a 3 M em dietil éter (110 mL) durante vinte minutos. A temperatura da mistura de reação aumentou para 43 °C durante o período de adição da solução de brometo de metilmagnésio e é subsequente-mente agitada por mais vinte minutos após a finalização da adição. A mistura de reação é adicionada durante nove minutos a uma mistura em agitação consistindo em cloreto de amônio aquoso saturado (500 mL) e água (500 mL), e o frasco contendo a mistura de reação é enxaguado com THF (2 x 50 mL) e o rinsado adicionado à mistura aquosa. A mistura combinada é agitada por cinco minutos e é diluída com metil *terc*-butil éter (1,0 L). As camadas são separadas e a camada orgânica é secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada através de Celite, e concentrada sob pressão reduzida. THF residual é seguido com hexanos e o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel (230-400 mesh, 350 g). Eluição com hexanos-acetato de etila (10:1 v/v) proporcionou o intermediário sintético 1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona (72,9 g).

Etapa I)

A uma mistura em agitação consistindo em complexo de borano-dietilanilina (23 mL) em THF (125 mL) e uma solução consistindo em (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina a 1 M em tolueno (28 mL) é adicionada em gotas durante uma hora uma mistura consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa H (61,2 g) em tolueno (400 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio enquanto mantém a temperatura da mistura de reação abaixo de 25

°C. A mistura é agitada por dez minutos e é subsequente adicionada a uma mistura consistindo em cloreto de amônio aquoso saturado (200 mL) e água (200 mL) durante dez minutos. A mistura subsequente é agitada por cinco minutos e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com solução de salmoura, secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada através de Celite, e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com hexanos seguida por uma mistura de 7:3 v/v hexanos-acetato de etila proporcionou o intermediário sintético (R)-1-(1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanol (66,7 g).

Etapa J)

A uma mistura em agitação consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa I (77,7 g) em THF (160 mL) é adicionada uma solução de ácido tetrafluorobórico a 48 % em peso (93 mL) durante dez minutos. A mistura de reação é agitada por uma hora e é subsequente tratada com água (160 mL.) A mistura é resfriada com banho de gelo-água a +4 °C por cerca de uma hora e um precipitado foi formado. O precipitado é coletado por filtração, lavado com água (2 x 200 mL), e secado em um forno a vácuo (50 °C) durante a noite para dar um sólido (45,7 g). Várias bateladas de sólido de experimentos repetidos são combinadas para dar um total de 172,9 g. Os sólidos são dissolvidos em acetonitrila quente (4 L). à solução quente é adicionada água (3,2 L) durante dezenove minutos e a mistura é deixada resfriar a 40 °C antes de resfriar sobre um banho de gelo- água para formar um precipitado. O precipitado é coletado por filtração, lavado com acetonitrila-água (5:4 v/v, 500 mL), e secado para proporcionar o composto do título (126,4 g); EM (ES⁺) *m/z* 322 (MH⁺);

Pureza quiral:

A pureza quiral do composto do título é quantificada por HPLC de fase normal e detecção ultravioleta a 254 nm. A comparação dos tempos de retenção de pico e respostas de detector do composto do título nas soluções de amostra e as soluções padrão alcançaram identificação e quantificação.

Sistema de Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC) consistindo em:

- a. Sistema de Distribuição de Fase Móvel, capaz de distribuir uniformemente 1,2 mL/min, por exemplo, Agilent Model G1311A ou equivalente
- 5 b. Injetor de amostra, por exemplo, Agilent Model G1313A ou equivalente
- c. Coluna analítica, Diacel Chiralpak OJ 4,6 x 250 mm
- d. Detector de UV, capaz de prover resposta linear a 254nm, por exemplo, Agilent Model G1314A ou equivalente
- 10 e. Forno de coluna (se não for parte de sistema de bomba), por exemplo, Agilent Model G1316A
- f. Integrador Eletrônico, por exemplo, Waters Empower ou equivalente

15 Instrumentação: Aparelho e Parâmetros (Uso do aparelho e princípios como descrito no USP sob Cromatografia Líquida).

Condições cromatográficas:

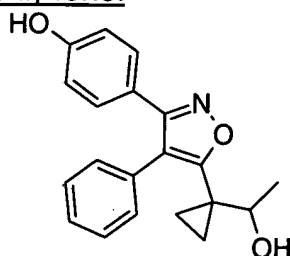
Coluna:	Diacel Chiralpak OJ 4,6 x 250 mm
Temperatura da Coluna:	30 °C
Volume de Injeção:	10 µL
Vazão:	1,2 mL/min
Deteção:	UV @ 254 nm
Fase móvel	90:10 n-Heptano:Etanol isocrático por 20 minutos
Diluyente:	Etanol

% RSD (Area)	% RSD do Tempo de Retenção	Tempo de Retenção	Assimetria de Pico	Eficiência de Coluna	Sinal-a-ruído (S/N)
≤ 2,0%	≤ 2.0%	Composto do título: 12,5 a 13,5 min outro enantiômero: 15,4 a 16,4 min	$0,7 \leq A_s \leq 2.0$	$N_{USP} \geq 1600$	≥ 10

Síntese Alternativa B

Síntese B provê alternativas para a preparação de (±)-4-{5-[1-(1-hidróxi-etil)-

ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol



Etapa A)

Preparação do intermediário sintético etil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-5-hidróxi-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il}-

5 ciclopropanocarboxílico

Este intermediário sintético (230,8 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito em Exemplo 1, Etapa C, exceto dietil éster de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico que é substituído por dimetil éster de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico.

10 Etapa B)

Preparação do intermediário sintético etil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico

Este intermediário sintético (277,2 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 1, Etapa D, exceto o intermediário sintético da Etapa A deste exemplo é substituído por metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-5-hidróxi-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico (alternativamente chamado 1-[3-(4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi}fenil)-5-hidróxi-4-fenil-4,5-dihidroisoxazol-5-il]ciclopropanocarboxilato de metila).

20 Etapa C)

Na Etapa C, duas preparações alternativas para Composto E, do Exemplo 1, (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol são descritos. Independente de como o Composto E é preparado, ele pode ser usado na Etapa D descrito imediatamente abaixo:

25 Alternativa 1

Este intermediário sintético (18,0 g) é preparado de acordo com o procedimento geral descrito no Exemplo 1, Etapa E, exceto o intermediário

5 sintético preparado na Etapa B deste exemplo é substituído por metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico (alternativamente chamado metil 1-{3-(4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]fenil)-4-fenilisoxazol-5-il]ciclopropanocarboxilato de metila).

Alternativa 2

10 A uma mistura em agitação do o intermediário sintético da Etapa B deste exemplo (23 g) iemn THF (300 mL) a -15°C sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionada em gotas uma solução consistindo em hidreto de lítio alumínio a 1 M em THF (100 mL) durante 25 minutos, mantendo a temperatura da mistura de reação abaixo de -5°C . A mistura é agitada a -10°C por 1,5 hora e é subsequëntemente tratada com cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL) por adição em gotas. THF adicional (200 mL) é adicionado. A uma mistura em agitação são subsequëntemente adicionados água (50 mL) 15 e acetato de etila (150 mL). A mistura de reação é filtrada para remover os sólidos, e o filtrado é lavado com solução de salmoura (100 mL). As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com uma porção fresca de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são concentradas sob pressão reduzida e o concentrado é dissolvido novamente em acetato 20 de etila (200 mL). A mistura é lavada seqüencialmente com água e solução de salmoura, é secada sobre sulfato de sódio anidro, e é concentrada sob pressão reduzida. Sujeição a alto vácuo proporciona 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol (21 g).

Etapa D)

25 Na Etapa D, duas preparações alternativas para 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarbaldeído são descritas. Independente de como o composto é preparado, ele pode ser usada na Etapa E descrita imediatamente abaixo:

Alternativa 1

30 A uma mistura em agitação consistindo no intermediário sintético preparado de acordo com método dos métodos descritos na Etapa C imediatamente acima (0,5 g), 4-óxido de 4-metil-morfolina (0,18 g), e peneiras mo-

leculares em pó de 4 Angstrom (0,2 g) em diclorometano (20 mL) a 0 °C é adicionado perrutenato de tetrapropilamônio (0,07 g). A mistura é agitada a 0 °C por quatro horas e é evaporada em sílica-gel instantânea (4 g). Eluição com hexanos-acetato de etila (4:1 v/v) proporcionou intermediário sintético desejado (0,343 g).

Alternativa 2

A uma solução em agitação de cloreto de oxalida (8,4 g) em diclorometano (145 mL) a -78 °C sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionada em gotas uma solução consistindo em sulfóxido de dimetila (10,3 g) em diclorometano (32 mL). A mistura é agitada por uma hora a -78 °C. A esta mistura é subsequente adicionada em gotas uma mistura consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa C (imediatamente acima, método, 23,2 g) em diclorometano (180 mL) durante 1,5 hora. A mistura é agitada por uma hora adicional a -78 °C, e trietilamina (27,9 g) é adicionada durante dez minutos. A mistura de reação resultante é agitada a -78 °C por dez minutos e o banho de gelo é removido. A mistura de reação é agitada durante uma hora como a mistura de reação é trazida para a temperatura ambiente. A mistura é tratada com água e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com uma porção fresca de diclorometano e os extratos orgânicos combinados são lavados com solução de salmoura. As camadas são separadas e a camada orgânica é secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com um gradiente (0 a 15 % de acetato de etila em hexanos) seguida por solução constante de 15% de acetato de etila em hexanos solution proporcionou o intermediário sintético desejado (17,3 g).

Etapa E)

Preparação do intermediário sintético $(\pm)$ -1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanol

A uma solução em agitação consistindo no intermediário sintético preparado de acordo com método da Etapa D imediatamente acima, (15,5 g) em THF (300 mL) a 0 °C sob uma atmosfera de nitrogênio é adicio-

nada uma mistura de brometo de metilmagnésio a 1,4 M em tolueno-THF (39 mL, 3:1 v/v) durante quinze minutos. A mistura de reação em agitação é trazida gradualmente à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é tratada com cloreto de amônio aquoso saturado e é extraída duas vezes em acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são lavados com solução de salmoura, secados sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para proporcionar o intermediário sintético desejado (17,9 g).

Etapa F)

10 Preparação do composto do título

A uma solução em agitação consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa E deste exemplo (2,2 g) em THF anidro (60 mL) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio é adicionado fluoreto hidrato de tetrabutylamônio (2,6 g). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por quatro horas e é subsequenteiramente tratada com cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL) e acetato de etila (300 mL). A camada orgânica é separada e lavada com porções frescas de cloreto de amônio aquoso saturado (2 x 50 mL) e com solução de salmoura (50 mL). A camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com hexanos-acetato de etila (3:2 v/v) proporcionou o composto do título (1,42 g); EM (APCI⁺) *m/z* 322 (MH⁺).

Síntese Alternativa C

25 Preparação de (R)-(-)-4-{5-[1-(1-hidróxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol

O composto do título da síntese alternativa B, que pode ser produzido como descrito imediatamente acima (1,31 g) é separado em seus enantiômeros por meio de HPLC quiral preparatório (fase estacionária: SCF Chiralcel AD-H; fase móvel: 30 % de co-solvente (isopropanol-metanol 9:1 v/v), 70 % de dióxido de carbono) para proporcionar o composto do título (0,3 g); ponto de fusão 219 a 221 °C; rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = -30,7^\circ$ (metanol, temperatura = 24 °C).

Síntese Alternativa DPreparação de (S)-(+)-4-{5-[1-(1-hidróxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol

- O composto do título da síntese alternativa B, que pode ser produzido como descrito aqui (1,31 g) é separado em seus enantiômeros por meio de HPLC quiral preparatório HPLC (fase estacionária: SCF Chiralcel AD-H; fase móvel: 30 % de co-solvente (isopropanol-metanol 9:1 v/v), 70% de dióxido de carbono) para proporcionar o composto do título (0,3 g); ponto de fusão 220 a 221 °C; rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = +24,6^\circ$ (metanol, temperatura = 24 °C).

Síntese Alternativa EPreparação de (R)-(-)-4-{5-[1-(1-hidróxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol

- O composto do título do Exemplo 47 (1,38 g) é separado em seus enantiômeros por meio de HPLC quiral preparatório (fase estacionária: SCF Chiralcel AD-H; fase móvel: 30 % de co-solvente (isopropanol-metanol 9:1 v/v), 70 % de dióxido de carbono) para proporcionar o composto do título (0,558 g); ponto de fusão 163-165 °C; rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = -37,4^\circ$ (metanol, temperatura = 24 °C).

Síntese Alternativa FPreparação de (S)-(+)-4-{5-[1-(1-hidróxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol

- O composto do título do Exemplo 47 (1,38 g) é separado em seus enantiômeros por meio de HPLC quiral preparatório (fase estacionária: SCF Chiralcel AD-H; fase móvel: 30 % de co-solvente (isopropanol-metanol 9:1 v/v), 70 % de dióxido de carbono) para proporcionar o composto do título (0,476 g); ponto de fusão 165-166 °C; rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = +40,5^\circ$ (metanol, temperatura = 24 °C).

Exemplo 101

- 1-{1-[3-(4-Hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona

Etapas A)

A uma mistura consistindo em Exemplo 87 (3,4 g) em diclorome-

tano anidro (110 mL) são adicionados seqüencialmente *N,N*-dimetilformamida anidra (4 gotas) e cloreto de oxalila (1,9 g). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 18 horas e subseqüentemente filtrada. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para proporcionar o intermediário sintético cloreto de 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbonila (2,98 g).

Etapa B)

A uma mistura consistindo em acetato de etila (16 mL) e água (8 mL) são adicionados seqüencialmente carbonato de sódio (2,0 g) e morfolina (0,84 g). A mistura de reação é resfriada a 0 °C e uma solução consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa A (3,0 g) em uma mistura de acetato de etila (16 mL) e diclorometano (16 mL) é subseqüentemente adicionada. A mistura de reação é agitada a 0 °C por duas horas e então à temperatura ambiente por 18 horas. Um precipitado formado. A mistura de reação é filtrada para remover o sólido. O filtrado é diluído com acetato de etila (250 mL) e a camada orgânica é lavada com cloreto de amônio aquoso saturado (3 x 50 mL) e salmoura (50 mL.) A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia instantânea (sílica-gel, 60 a 80% de acetato de etila em hexano) proporcionou o intermediário sintético {1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona (2,25 g); ponto de fusão 195 a 196 °C; EM (APCI⁺) *m/z* 391 (MH⁺).

Etapa C)

A uma solução em agitação consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa B (0,50 g) em tetrahidrofurano anidro (5 mL) é adicionada uma solução consistindo em brometo de etilmagnésio a 1,0 M em tolueno-tetrahidrofurano (7:3 v/v, 2,6 mL). A mistura de reação é agitada a 0 °C por duas horas e então à temperatura ambiente por 18 horas. Cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL) é adicionada e a mistura de reação é diluída com acetato de etila (200 mL). A camada aquosa é removida e a camada orgânica é subseqüentemente lavada com cloreto de amônio aquoso saturado adicional (50 mL) e salmoura (50 mL.) A camada orgânica é secada so-

- bre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com hexanos-acetato de etila (4:1 v/v) proporcionou, após secagem, o composto do título (0,071 g); EM (APCI⁺) m/z 320 (MH⁺); microanálise elemental para C₂₀H₁₇NO₃ • 0,18 H₂O: %C(calculado/encontrado) 74,46/74,43, %H 5,42/5,27, %N 4,34/4,20.

Exemplo 102

Síntese alternativa de 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona

10 Etapas A)

- Uma solução consistindo em tribrometo de boro (114 mL de uma solução a 1 M em diclorometano) e diclorometano (100 mL) é resfriada em uma banho de gelo/sal/metanol a -10 °C e uma solution consistindo em metil éster de ácido 1-[3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (10 g) diclorometano (150 mL) é adicionada em gotas enquanto a temperatura é mantida a -10 °C durante 1 hora. A mistura de reação é deixada aquecer a 0 °C e agitada por 4 horas até todo material de partida ser consumido. A solução é resfriada a -10 °C e solução de bicarbonato de sódio a 5% (250 mL) é adicionada lentamente por funil de adição enquanto mantém a temperatura abaixo de 0 °C. O frasco de reação é removido do banho de gelo e água é adicionada, a camada orgânica é separada, secada, e concentrada para dar metil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (9,6 g).

Etapas B)

- 25 Imidazol (2,1 g) é adicionado a uma solução consistindo em metil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (9,6 g) e cloreto de *tert*-butildimetilsilila (4,7 g) em THF (100 mL). A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. Solução de salmoura é adicionada e a mistura de reação é extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos combinados são secados e concentrados. Concentração repetida de hexano e então pentano deu metil éster de ácido 1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-

ciclopropanocarboxílico (12,8 g).

Etapa C)

Uma solução consistindo em morfolina (7,5 mL) em THF (100 mL) é resfriada a 0 °C (banho de gelo/sal) e uma solução de brometo de metilmagnésio (55 mL de uma solução a 1,4 M em tolueno/THF 3:1 v/v) é adicionada por funil de adição enquanto a temperatura é mantida entre 0 e 5 °C (durante 15 minutos). A mistura de reação laranja é agitada a 0 °C por 30 minutos e subseqüentemente uma mistura consistindo em metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico (12,8 g) em THF (50 mL) é adicionada por funil de adição durante 5 minutos. O frasco é removido do banho de gelo. A mistura de reação é resfriada a 0 °C e uma solução consistindo em brometo de metilmagnésio (55 mL de uma solução a 1,4 M em tolueno/THF 3:1 v/v) é adicionado durante 10 minutos. Após 20 min, brometo de metilmagnésio adicional (55 mL de uma solução a 1,4 M em tolueno/THF 3:1 v/v) é adicionado durante 10 minutos. O banho de gelo é removido e a mistura de reação é deixada aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é derramada em uma solução de gelo/cloreto de amônio. A mistura é extraída duas vezes com acetato de etila e os extratos combinados são secados e concentrados sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com um gradiente (1 % a 5 % acetato de etila em hexanos) proporcionou 1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona (4,8 g); EM (APCI⁺) *m/z* 434 (MH⁺).

25 Exemplo 103

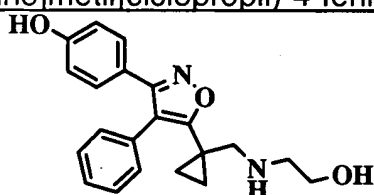
4-[5-(1-metilaminometil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol

Uma mistura consistindo no intermediário sintético preparado na Exemplo 32, Etapa A (8,96 g) em metanol (10 mL) é transferida a um tubo selado e resfriada a 0 °C. Metilamina (7,9 g) é subseqüentemente adicionada e o tubo é selado, agitado e aquecido a 60 °C por 16 horas. A mistura de reação é resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é dividido entre dietil éter and água. A mistura bifásica é

filtrada para remover material insolúvel e os insolúveis são enxaguados com dietil éter. Os sólidos são absorvidos e subseqüentemente secados em um forno a vácuo (60 °C) para proporcionar o composto do título (3,81 g); ¹³C-RMN (100 MHz; DEMO-d₆) δ 170,8, 161,5, 159,2, 131,0, 130,9, 130,0, 129,1, 128,5, 120,1, 116,2, 116,0, 57,8, 36,5, 18,8, 11,8; EM (APCI⁺) *m/z* 321,1 (MH⁺).

Exemplo 104

4-[5-(1-[(2-hidroxietil)amino]metil)ciclopropil)-4-fenilisoxazol-3-il]fenol



Uma solução consistindo no intermediário sintético preparado na Exemplo 32, Etapa A (8,96 g) e etanolamina (2 mL) em THF (150 mL) é deixada em espera à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é concentrada sob pressão reduzida a 60 °C aned o concentrado é dissolvido em etanolamina fresca (17 mL). A mistura é deixada em espera à temperatura ambiente por 30 minutos e é subseqüentemente aquecida durante um banho de vapor por cinco minutos e é deixada esfriar à temperatura ambiente enquanto permanece durante a noite. A mistura é dividida entre dietil éter (250 mL) e água (250 mL) e as camadas são separadas. A camada orgânica é secada sobre sulfato de magnésio anidro e é concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto do título; EM (APCI⁺) *m/z* 351 (MH⁺).

Exemplo 105

4-[5-[1-(Aminometil)ciclopropil]-4-fenilisoxazol-3-il]fenol

Etapa A)

Uma mistura consistindo no intermediário sintético preparado na Exemplo 32, Etapa A (10,04 g) e azida de sódio (3,3 g) em sulfóxido de dimetila anidro (100 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação é diluída com água (200 mL) e extraída com dietil éter (400 mL). As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada sucessivamente com solução aquosa de bicarbonato de sódio saturado (200 mL) e

solução de salmoura (100 mL). A camada orgânica é secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia instantânea de coluna em sílica-gel. Eluição com diclorometano proporcionou o intermediário sintético 4-[5-(1-azidometil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol (2,96 g).

Etapa B)

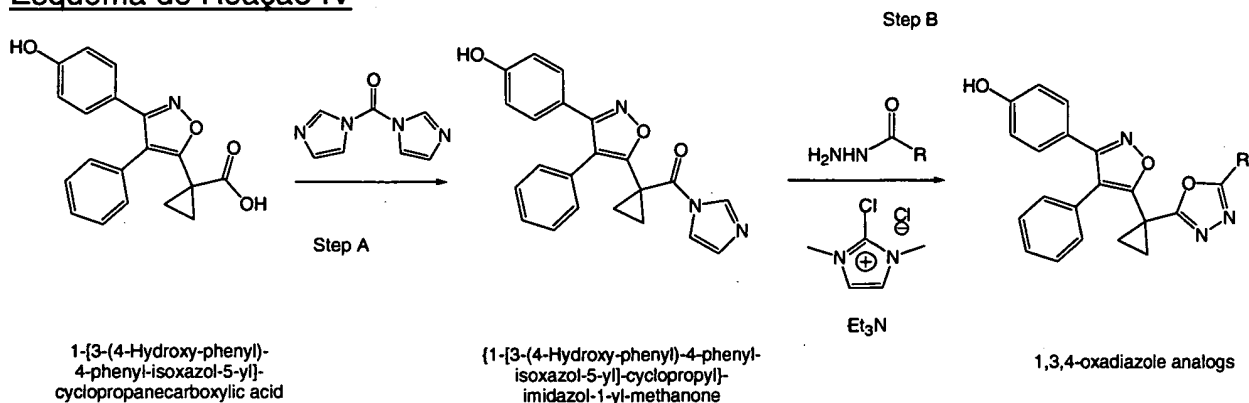
Uma mistura consistindo no intermediário sintético preparado na Etapa A (4,5 g) em metanol (100 mL) é hidrogenada com paládio em carbono a 5 % durante 2,2 horas. O catalisador é removido por filtração. O filtrado é parcialmente concentrado sob pressão reduzida para dar um precipitado. O precipitado é coletado por filtração a vácuo em duas colheitas proporcionando o composto do título (3,0 g); ponto de fusão 220 a 225 °C; EM (APCI⁺) m/z 307 (MH⁺).

Exemplos 106 a 129

Exemplos 106 a 129 são preparados por uma variedade de métodos químicos combinatórios. Os específicos de cada um são descritos abaixo. A letra identificando cada método é usada nos exemplos abaixo para explicar como os compostos são feitos, purificados e caracterizados.

Todos os métodos combinatórios estão baseados no Esquema de Reação IV mostrado abaixo em que R representa o substituinte ligado à posição 2 do anel 1,3 oxadiazol.

Esquema de Reação IV



[Legendas:] (1) Etapa 1 (2) Etapa 2

(3) ácido 1-[3-Hidori-xi-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il]-coclopropanocarboxílico

- (4) [1-[3-Hidrorixi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil-imidazol-1-il-metanona
(5) análogos de 1,3,4-oxadiazol

Etapas A)

Preparação de intermediário comum {1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-

- 5 il]-ciclopropil}-imidazol-1-il-metanona

Ácido

1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-

ciclopropanocarboxílico (Exemplo 87, 2,41 g) é dissolvido em acetonitrila (50 mL). 1,1-Carbonildiimidazol (2,42 g) é adicionado e a mistura é agitada para refluxo por uma hora. Após resfriamento à temperatura ambiente, uma mistura é conduzida na próxima reação.

Step B)

Preparação de 1, 3,4 – Análogos de Oxadiazol

Método A

A cada acilidrazida (150 μ mol, veja estruturas na tabela) é adicionado {1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-imidazol-1-il-metanona (150 μ mol) em acetonitrila (2.5 mL). As misturas são aquecidas na cavidade de um microondas até 140 °C por 600 segundos. Cloreto de 2-Cloro-1,3-dimetilimidazolinio (450 μ mols) e trietilamina (900 μ mols) é adicionado e as reações são aquecidas na cavidade de um microondas até 140 °C por 600 segundos. O solvente é removido a vácuo usando um Genevac EZ-2. A cada mistura de reação é adicionado cloreto de metileno (2 mL) e água (2 mL). As camadas são separadas por filtragem através de Colunas um Separador de Fase SPE (extração de fase sólida). Cada camada orgânica é filtrada por uma coluna de Sílica (500 mg) SPE eluída com cloreto de metileno (6 mL). O solvente é removido a vácuo usando um Genevac EZ-2 para obter uma amostra que é depois purificada por fase reversa HPLC.

Método B

A cada acilidrazida (600 μ mol, veja estruturas na tabela) é adicionado {1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-imidazol-1-il-
30 metanona (300 μ mol) em acetonitrila (2 mL). A misturas da reação são aquecidas para refluxo por 18 horas. Uma solução de cloreto de 2-Cloro-1,3-dimetilimidazolinio (900 μ moles) em acetonitrila (1 mL) e trietilamina (0.250

mL, 1800 μ moles) é adicionada e as misturas são aquecidas para refluxo por 18 hours. O solvente é removido a vácuo usando um Genevac EZ-2. A cada mistura de reação é adicionado cloreto de metileno (2 mL) e água (2 mL). As camadas são separadas por filtração por Colunas de um Separador de Fase SPE (extração de fase sólida). As camadas orgânicas são evaporadas a vácuo usando um Genevac EZ-2 para obter uma amostra que é depois purificada por fase reversa da HPLC.

Métodos de Purificação

II) Métodos de Preparação HPLC (Cromatografia Líquida de Alto Desempenho)

Método A:

Coluna: Xterra C18 5 μ m 19x100mm

Taxa de fluxo: 30mL/min

Solvente: A=Acetonitrila 3% em peso 1-Propanol; B=Água 3% em peso 1-Propanol

Método: 0-1 min: 30% A, 70% B; 1-6.5 min: 100% A, 0% B; 6-10min 100%A

Método B:

Coluna: Xterra MS C18 5 μ m 19x150mm

Taxa de fluxo: 28mL/min

Solvente: A= Água 0,1% em peso Ácido fórmico c; B=Acetonitrila 0,1% em peso de ácido fórmico

Método: Gradiente de purificação determinada por instrumento

Métodos de caracterização

I) Métodos de LCMS (Espectro de Massa de Cromatografia Líquida)

Método A:

Coluna: Atlantis dC18, 5cm x 4.6mm, 3 μ

Taxa de fluxo: 1mL/min

Solvente: A= Água p/0,005M de ácido fórmico c; B=Acetonitrila p/0,005M de ácido fórmico, Método: 0-3,5 min: 90% A, 10% B; 3.5-5 min: 2%

A, 98% B; 5.1-7min: 90% A, 10% B

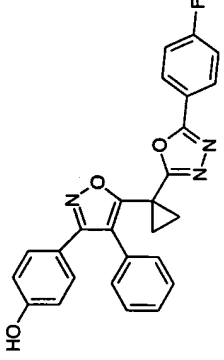
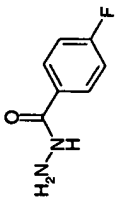
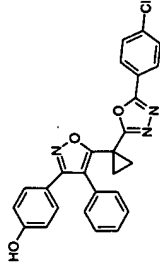
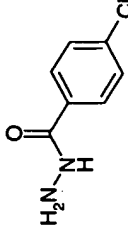
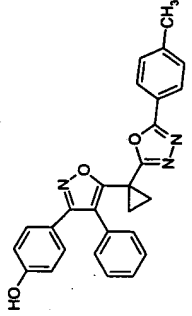
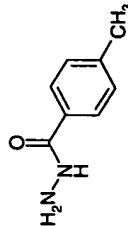
Método B:

Coluna: Xterra MS C18 5 μ m 4.6 x150mm

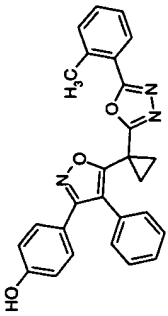
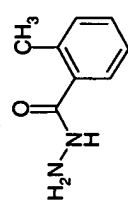
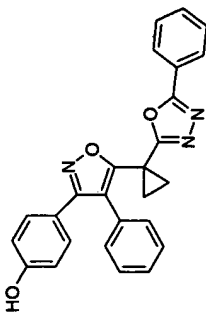
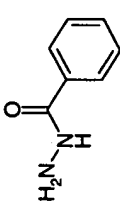
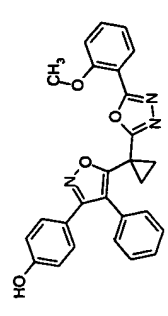
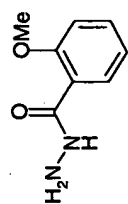
Taxa de fluxo: 1.5 mL/min

5 Solvente: A= Água 0,1% em peso de ácido fórmico c;
B=Acetonitrila 0,1% em peso de ácido fórmico

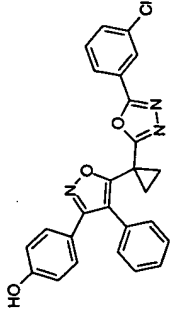
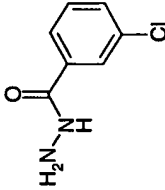
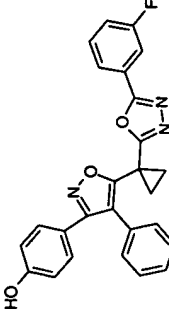
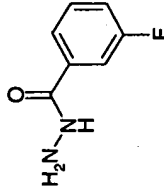
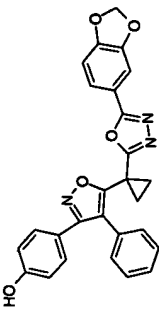
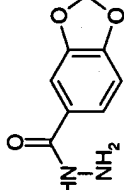
Método: 90% A a 10% A em 8 min, mantido a 90% A por 1,5 min.

Exemplo	Estrutura	Nome	Material de partida de acilhidrazina	Método sintético	Método de HPLC	Método de LCMS	Espectrometria de massa
106		4-(5-{1-[5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		A	A	A	MS: 439.1 (M+1) para $C_{26}H_{18}N_3O_3F$, Tempo de retenção: 3.54 Pureza: 100%
107		4-(5-{1-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		A	A	A	MS: 455.1 (M+1) para $C_{26}H_{18}N_3O_3Cl$, Tempo de retenção: 3.75 Pureza: 100%
108		4-(5-{1-[5-(4-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		A	A	A	MS: 435.1 (M+1) para $C_{27}H_{21}N_3O_3$, Tempo de retenção: 3.66 Pureza: 100%

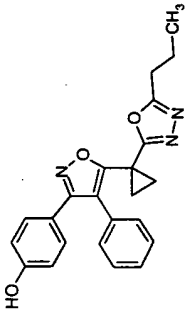
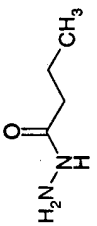
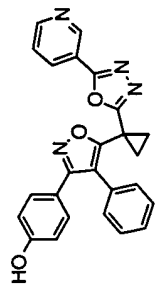
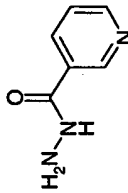
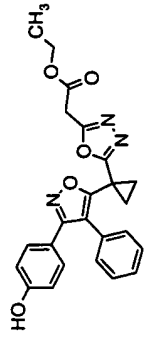
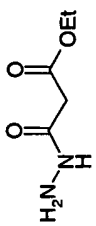
Continuação

Exemplo	Estrutura	Nome	Material de partida de acilhidrazina	Método sintético	Método de HPLC	Método de LCMS	Espectrometria de massa
109		4-(5-{1-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		A	A	A	MS: 435.1 (M+1 para C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₃), Tempo de retenção: 3.69 Pureza: 100%
110		4-{4-fenil-5-[1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropil]isoxazol-3-il)fenol		A	A	A	MS: 421.1 (M+1 para C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₃), Tempo de retenção: 3.50 Pureza: 96.1%
111		4-(5-{1-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		A	A	A	MS: 451.1 (M+1 para C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₄), Tempo de retenção: 3.37 Pureza: 99.3%

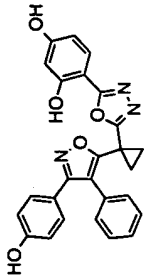
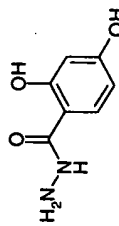
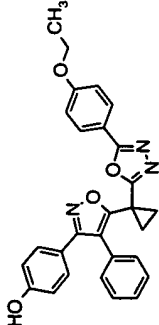
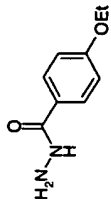
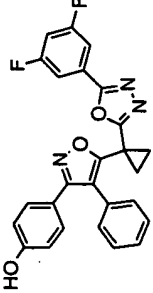
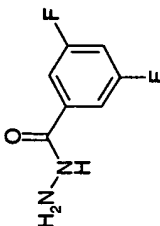
Continuação

Exemplo	Estrutura	Nome	Material de partida de acilhidrazina	Método sintético	Método de HPLC	Método de LCMS	Espectrometria de massa
112		4-(5-{1-[5-(3-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		A	A	A	MS: 455.1 (M+1) para $C_{26}H_{18}N_3O_3Cl$, Tempo de retenção: 3.76 Pureza: 96.5%
113		4-(5-{1-[5-(3-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		A	A	A	MS: 439.1 (M+1) para $C_{26}H_{18}N_3O_3F$, Tempo de retenção: 3.57 Pureza: 93.3%
114		4-(5-{1-[5-(1,3-benzodioxol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		A	A	A	MS: 465.1 (M+1) para $C_{27}H_{19}N_3O_5$, Tempo de retenção: 3.43 Pureza: 100%

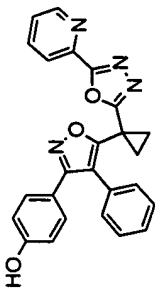
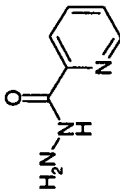
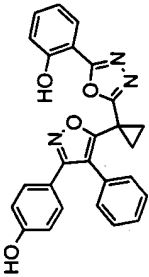
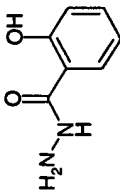
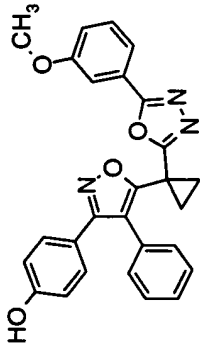
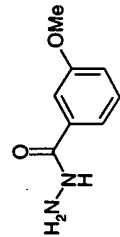
Continuação

Exemplo	Estrutura	Nome	Material de partida de acilhidrazina	Método sintético	Método de HPLC	Método de LCMS	Espectrometria de massa
115		4-{4-fenil-5-[1-(5-propil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropil]isoxazol-3-il}fenol		A	A	A	MS: 387.1 (M+1 para C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₃), Tempo de retenção: 3.29 Pureza: 97.1%
116		4-{4-fenil-5-[1-(5-piridin-3-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropil]isoxazol-3-il}fenol		B	B	B	MS: 442.45 (M+1 para C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₃), Tempo de retenção: 6.83 Pureza: 90%
117		(5-{1-[3-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoxazol-5-il]ciclopropil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)acetato de etila		B	B	B	MS: 431.45 (M+1 para C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O ₅), Tempo de retenção: 4.00 Pureza: 95%

Continuação

Exemplo	Estrutura	Nome	Material de partida de acilhidrazina	Método sintético	Método de HPLC	Método de LCMS	Espectrometria de massa
118		4-(5-{1-[3-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoxazol-5-il]ciclopropil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzeno-1,3-diol		B	B	B	MS: 453.46 (M+1) para C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ , Tempo de retenção: 6.75 Pureza: 90%
119		4-(5-{1-[5-(4-etoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenilisoxazol-3-il)fenol		B	B	B	MS: 465.51 (M+1) para C ₂₈ H ₂₃ N ₃ O ₄ , Tempo de retenção: 7.83 Pureza: 90%
120		4-(5-{1-[5-(3,4-difluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenilisoxazol-3-il)fenol		B	B	B	MS: 457.44 (M+1) para C ₂₆ H ₁₇ N ₃ O ₃ F ₂ , Tempo de retenção: 6.60 Pureza: 90%

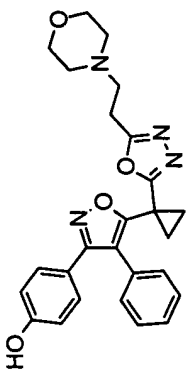
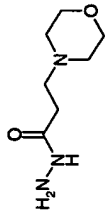
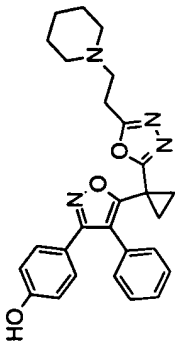
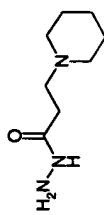
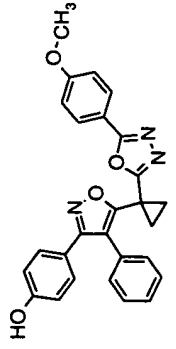
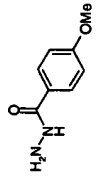
Continuação

Exemplo	Estrutura	Nome	Material de partida de acilhidrazina	Método sintético	Método de HPLC	Método de LCMS	Espectrometria de massa
121		4-{4-fenil-5-[1-(5-piridin-2-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropil]isoxazol-3-il}fenol		B	B	B	MS: 422.45 (M+1 para C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₃), Tempo de retenção: 6.25 Pureza: 0%
122		2-(5-{1-[3-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoxazol-5-il]ciclopropil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol		B	B	B	MS: 437.46 (M+1 para C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₄), Tempo de retenção: 7.90 Pureza: 90%
123		4-(5-{1-[5-(3-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenilisoxazol-3-il)fenol		B	B	B	MS: 451.49 (M+1 para C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₄), Tempo de retenção: 7.45 Pureza: 90%

Continuação

Exemplo	Estrutura	Nome	Material de partida de acilhidrazina	Método de síntese	Método de HPLC	Método de LCMS	Espectrometria de massa
124		4-(5-{1-[3-(4-hidroxi-fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil-isoxazol-3-il)fenol		B	B	B	MS: 437.46 (M+1 para C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₄), Tempo de retenção: 6.27 Pureza: 90%
125		3-(5-{1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]ciclopropil}-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenol		B	B	B	MS: 437.46 (M+1 para C ₂₆ H ₁₉ N ₃ O ₄), Tempo de retenção: 6.45 Pureza: 90%
126		4-{4-fenil-5-[1-(5-piridin-4-il-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropil]isoxazol-3-il}fenol		B	B	B	MS: 422.45 (M+1 para C ₂₅ H ₁₈ N ₄ O ₃), Tempo de retenção: 5.98 Pureza: 90%

Continuação

Exemplo	Estrutura	Nome	Material de partida de acilhidrazina	Método sintético	Método de HPLC	Método de LCMS	Espectrometria de massa
127		4-(5-{1-[5-(2-morfolin-4-iletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		B	B	B	MS: 458.52 (M+1 para C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄), Tempo de retenção: 4.02 Pureza: 90%
128		4-(4-fenil-5-{1-[5-(2-piperidin-1-iletil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}isoxazol-3-il)fenol		B	B	B	MS: 456.55 (M+1 para C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₃), Tempo de retenção: 3.92 Pureza: 90%
129		4-(5-{1-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]ciclopropil}-4-fenil)isoxazol-3-il)fenol		B	B	B	MS: 451.49 (M+1 para C ₂₇ H ₂₁ N ₃ O ₄), Tempo de retenção: 7.30 Pureza: 90%

Exemplo 130

Modelo Animal para Reversão de Rugas

Uzuka *et al.* descrevem um aumento no teor de água da pele das costas do camundongo, do teor de ácido hialurônico (HA), e da atividade do ácido hialurônico sintetase após a aplicação tópica ou a injeção subcutânea de estradiol (Biochimica et Biophysica Acta, 627, 199-206, 1980; Biochimica et Biophysica Acta 673, 387-393, 1981). Gendimenico *et al.* expandiram estas descobertas para demonstrar um aumento na espessura da pele das costas após a aplicação tópica de estradiol (Arch. Derm. Res. 294, 231-236, 2002). Assim, este modelo pode ser usado como uma triagem preliminar para avaliar o potencial dos moduladores de estrogênio para aliviar as rugas na pele dos seres humanos.

O modelo de espessura da pele usa os camundongos SKH1-*hr* fêmeas sem cabelo. Os camundongos que tinham idade de aproximadamente 11 semanas eram introduzidos no ambiente laboratorial e aclimatados por pelo menos 1 semana antes do uso no estudo ser usado. Cada grupo tipicamente consistia em 7 animais que podiam ser trabalhados em paralelo com veículo e estradiol de controle positivo. Com base na ligação e/ou nos dados de ensaio celular, os compostos são escolhidos para a triagem neste modelo. Aqueles compostos incluem os produtos exemplos, 2, 9, 15, 46, 47, 48, 51, 52, 61, 135, e 137. Antes da aplicação tópica à pele dorsal do camundongo, uma quantidade suficiente de cada composto é dissolvida em um solvente que geralmente consiste em etanol e propileno glicol (70/30 % em v/v) (veículo) para alcançar a concentração final especificada na Tabela C abaixo. Os animais são dosados topicamente QD ou BID, por três dias. Cada dose consistia em 100 microlitros de veículo ou fármaco aplicados uniformemente à superfície dorsal inteira (~18 cm²). Todos os animais são sacrificados aproximadamente 18-24 horas após a dose final. A espessura da pele (ST) é medida usando um compasso de calibre. HA é extraído da pele e quantificado usando ensaios imunossorventes ligados à enzima disponíveis comercialmente (ELISAs) (HA).

Os dados são apresentados como percentual da resposta de

estradiol após a diminuição da ST na pele do camundongo tratado com veículo. A resposta do estradiol é ajustada para 100% e o veículo *resolbse be-cines* para 0%. Por exemplo, o composto do Exemplo 2 teve um aumento na ST que é 19% da resposta do estradiol e um aumento em HA que é 15% da resposta do estradiol.

5

Tabela C

Exemplo N°	Conc	Dose	ST	HA
100, Alt. D	1%	BID	0%	19%
100, Alt. F	1,5%	BID	23%	37%
2	1%	QD	19%	15%
9	3%	QD	49%	58%
15	3%	QD	41%	47%
46	1%	QD	36%	48%
46	0,5%	BID	53%	39%
46	0,015%	BID	20%	11%
	0,05%		47%	52%
	0,15%		65%	55%
	0,5%		71%	68%
46	0,5%	BID	73%	76%
47	1%	BID	53%	59%
48	1%	QD	64%	47%
48	1%	BID	72%	34%
48	0,03%	QD	13%	18%
	0,1%		29%	32%
	0,3%		57%	41%
	1%		41%	42%
48	0,03%	BID	33%	26%
	0,1%		58%	63%
	0,3%		80%	96%
	1%		89%	85%
48	0,5%	BID	78%	84%
51	1%	QD	19%	35%
52	3%	QD	21%	34%
61	3%	QD	32%	38%

Exemplo 131

O Exemplo a seguir ilustra a preparação de várias formulações

tópicas, adequadas para o uso com indivíduos humanos. Todas as quantidades abaixo são expressas como gm/100ml.

Tabela D

Ingrediente	1	2	3	4	5	6
Ativo*	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Etanol	70	54,5	54,5	54,3	34,5	54,8
Água destilada	-	20	20	20	30	20
PEG 400		10		10	15	10
Propileno Glicol	30	15	10	10	10	10
Glicerina			5	5	5	5
Álcool benzílico					5	
Hexileno Glicol			10			
Klucel		0,5	0,5	0,5	0,5	
Metilparabeno				0,2		0,2

* O ativo é (R)-(-)-4-[5-[1-(1-Hidróxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol, o qual pode ser produzido como no Exemplo 46

A coluna mais à direita identifica os componentes que estão presentes na formulação. As colunas subseqüentes 6 indicam a quantidade de cada componente individual que está na formulação. Um espaço em branco indica que a formulação não incorporou aquele componente.

As formulações N° 1 e N° 6 são feitas pela pesagem do peso apropriado do componente especificado e do ativo. Estes materiais são a seguir adicionados a um frasco volumétrico de 100 ml. Etanol é a seguir adicionado para alcançar o volume alvo da formulação, que é 100 ml. A mistura é agitada como exigido para dissolver os componentes.

As formulações N° 2, N° 3, N° 4, e N° 5 são feitas pela pesagem do peso apropriado do componente especificado e do ativo. Todos estes materiais, exceto o Klucel, são adicionados a um frasco volumétrico de 100 ml. Etanol é a seguir adicionado para alcançar o volume alvo da formulação, que é 100 ml. A mistura é a seguir agitada e o Klucel é adicionado enquanto a agitação continua até que uma mistura uniforme seja obtida.

Exemplo 132

A habilidade dos compostos de imitar os efeitos do estrogênio

sobre o receptor de estrogênio foi determinada em um ensaio de célula completo como descrito imediatamente abaixo.

Procedimento experimental para ensaio de célula agonista de ER

Linhagem de célula e plasmídeos: A linhagem de célula de hepatoma humano Huh-7 foi usada para co-transfecções. As células foram mantidas em meio de cultura e divididas quando elas alcançaram 80-90% de confluência. Três plasmídeos foram usados rotineiramente no ensaio. pG5luc continha o gene luciferase do vaga-lume e foi obtido de Promega. O domínio de ligação do ligante do receptor de estrogênio de cadeia alfa (ER α LBD) foi clonado no vetor pBIND como foi o domínio de ligação de ligante do receptor de estrogênio de cadeia beta (ER β LBD) que continha uma mutação de ponto no resíduo de aminoácido 418 (pm418).

Meios de Cultura de Célula e Reagentes:

Meio de Cultura: DMEM (livre de fenol vermelho), 10% de carvão tratado com soro HiClone, 1% de L-glutamina, e 1% de penicilina/estreptomicina

Meio de Transfecção: DMEM (livre de fenol vermelho) e 10% de carvão tratado com soro HiClone

Reagentes de Luciferase: Kit Dual-Glo Luciferase (Promega cat No E2980) foi usado para a determinação da atividade da luciferase.

Procedimento de Transfecção:

As transfecções transientes foram realizadas usando o reagente lipofílico FuGENE 6 (Roche). As células foram divididas e semeadas em um frasco de 7,2x10⁶/150 cm² em um meio de transfecção de 20 mL. 5 – 6 horas depois, as células foram co-transfectadas com ou pG5luc e ER α LBD ou pG5luc e ER β LBD(pm418). As células transfectadas cresceram durante a noite e foram usadas no dia seguinte.

Procedimento de Ensaio:

As placas de cultura de 96 cavidades opacas tinham 10 μ L do composto adicionado a cada cavidade. As células transfectadas 24 horas mais cedo foram coletadas, contadas, e semeadas em cavidades contendo o composto em uma densidade de 1x10⁴ células/cavidade. O concentrado final

de DMSO foi de 0,5 % e o concentrado final de composto foi de 10,000 nM, 2000 nM, 400 nM, 80 nM, 16 nM, 3.2 nM, e 0,64 nM. As células foram incubadas durante a noite a 37°C e 5 % de CO₂ na presença do composto. Meio diário a seguir foi aspirado das cavidades e 100 ul do Reagente Luciferase Dual-Glo™ foram adicionados a cada cavidade. As placas foram incubadas à temperatura ambiente por 20 minutos e a luminescência do vaga-lume foi medida em um luminômetro. A seguir, 50 ul do reagente Dual-Glo™ Stop & Glo® foram adicionados a cada cavidade e após 20 minutos à temperatura ambiente a luminescência *Renilla* foi medida em um luminômetro.

- 10 Os valores de cada cavidade foram normalizados pela divisão da luminescência do vaga-lume pela luminescência *Renilla*. O estradiol foi usado como o padrão e trabalhado em cada ensaio. A indução à dobra sobre o antecedente para cada composto foi comparada à indução à dobra máxima para o estradiol em cada ensaio. Os resultados foram expressos usando
- 15 dois parâmetros: o percentual da mudança de dobra com estradiol máximo (% de resposta de E2 máximo) e como a concentração do composto de teste que produziu a metade da mudança de dobra máxima para cada composto (concentração eficaz de 50%, ou EC₅₀). Aqueles compostos que não foram testados, ou cujos dados não estavam disponíveis são marcados como NT.

Nº do exemplo	EC50 (ERα) (μM)	% de ERα de resposta de E2 máximo	EC50 (ERβ) (μM)	% de ERβ de resposta de E2 máximo
1	NT	NT	NT	NT
2	0,0276	55,7	0,025	56,7
3	0,0971	32,2	0,568	1,32
4	0,141	14,7	>10,0	>0,727
5	0,0459	19,3	>10,0	>4,51
6	0,237	9,48	>10,0	>3,19
7	0,208	17,2	>10,0	>0,485
8	0,0258	40,4	0,0688	3,65
9	0,177	40,2	0,0413	2,63
10	0,0177	15,1	0,197	1,18
11	0,171	23,4	0,0147	1,98
12	0,354	26,2	NT	0,577

Nº do exemplo	EC50 (ER α) (μ M)	% de ER α de resposta de E2 máximo	EC50 (ER β) (μ M)	% de ER β de resposta de E2 máximo
13	NT	19	NT	0,552
14	0,043	45,4	0,136	17,7
15	0,0243	43,8	0,15	15,6
16	0,0443	63,2	NT	2,37
17	0,0344	56,8	0,126	3,82
18	NT	NT	NT	NT
19	NT	NT	NT	NT
20	NT	NT	NT	NT
21	NT	NT	NT	NT
22	NT	NT	NT	NT
23	0,559	21	3,86	5,5
24	0,0126	30,9	>10,0	>0,860
25	0,0265	18,2	>10,0	>0,571
26	0,066	20,9	NT	1,03
27	NT	NT	NT	NT
28	NT	NT	NT	NT
29	NT	11,4	NT	0,601
30	NT	NT	NT	NT
31	0,0269	30	0,151	1,35
32	0,0229	38,5	0,0195	0,999
33	NT	NT	NT	NT
34	NT	NT	NT	NT
35	0,171	25	0,13	5,78
36	NT	NT	NT	NT
37	0,202	30,7	0,302	4,3
38	1,13	11,4	0,749	6,6
39	NT	NT	NT	NT
40	0,107	39,5	0,139	1,12
41	NT	NT	NT	NT
42	0,0377	51,7	0,198	6,17
43	NT	NT	NT	NT
44	NT	NT	NT	NT
45	0,0475	79,3	0,0467	81,2

Nº do exemplo	EC50 (ER α) (μ M)	% de ER α de resposta de E2 máximo	EC50 (ER β) (μ M)	% de ER β de resposta de E2 máximo
46	0,0331	106	0,0432	99,7
47	0,0224	92	0,144	87,4
48	0,0313	88,8	0,0847	71,8
49	0,159	94,6	0,0236	36,7
50	0,124	80,2	NT	1
51	0,152	63,8	0,0842	75,2
52	0,138	66	0,117	121
53	0,0456	85,4	0,0711	79
54	0,0388	60,4	0,108	65,8
55	0,0057	55,8	0,0236	32,6
56	0,0111	42,1	0,0306	3
57	0,245	71,9	0,137	112
58	0,137	59,9	0,0979	92
59	NT	NT	NT	NT
60	0,0129	23,3	>10,0	>3,71
61	0,075	21,1	>10,0	>1,83
62	NT	NT	NT	NT
63	NT	NT	NT	NT
64	NT	NT	NT	NT
65	NT	NT	NT	NT
66	NT	NT	NT	NT
67	NT	NT	NT	NT
68	NT	NT	NT	NT
69	NT	NT	NT	NT
70	NT	NT	NT	NT
71	NT	NT	NT	NT
72	NT	NT	NT	NT
73	NT	NT	NT	NT
74	NT	NT	NT	NT
75	NT	NT	NT	NT
76	NT	NT	NT	NT
77	NT	NT	NT	NT
78	NT	NT	NT	NT

Nº do exemplo	EC50 (ER α) (μ M)	% de ER α de resposta de E2 máximo	EC50 (ER β) (μ M)	% de ER β de resposta de E2 máximo
79	NT	NT	NT	NT
80	NT	NT	NT	NT
81	NT	NT	NT	NT
82	NT	NT	NT	NT
83	NT	NT	NT	NT
84	NT	NT	NT	NT
85	NT	NT	NT	NT
86	NT	NT	NT	NT
87	NT	NT	NT	NT
88	0,0294	29,2	>10,0	>3,41
89	0,0305	26	>10,0	>2,93
90	NT	NT	NT	NT
91	NT	NT	NT	NT
92	0,0572	19,7	>10,0	>1,04
93	0,0338	20,4	>10,0	>0,813
94	0,0293	24,3	>10,0	>0,800
95	0,0136	21,5	>10,0	>0,728
96	NT	NT	NT	NT
97	NT	19,7	NT	1,08
98	0,985	46	0,799	36,8
99	0,0384	45,3	NT	0,679
100	NT	NT	NT	NT
101	0,122	58,3	NT	13,6
102	NT	NT	NT	NT
103	NT	10,2	NT	1,21
104	NT	NT	NT	NT
105	NT	NT	NT	NT
106	NT	NT	NT	NT
107	NT	NT	NT	NT
108	NT	NT	NT	NT
109	NT	NT	NT	NT
110	NT	NT	NT	NT
111	NT	NT	NT	NT

Nº do exemplo	EC50 (ER α) (μ M)	% de ER α de resposta de E2 máximo	EC50 (ER β) (μ M)	% de ER β de resposta de E2 máximo
112	NT	NT	NT	NT
113	NT	NT	NT	NT
114	NT	NT	NT	NT
115	NT	NT	NT	NT
116	NT	NT	NT	NT
117	NT	NT	NT	NT
118	0,0251	15	>10,0	>0,789
119	0,469	22,3	>10,0	>3,74
120	NT	NT	NT	NT
121	NT	NT	NT	NT
122	0,0715	21,9	>10,0	>0,756
123	0,0469	35,9	>10,0	>0,658
124	0,152	24,4	>10,0	>0,539
125	0,419	22,1	>10,0	>0,535
126	NT	NT	NT	NT
127	NT	NT	NT	NT
128	NT	NT	NT	NT
129	10	19,1	>10,0	0,625

Exemplo 133-206

Os exemplos 133-206 descrevem os processos alternativos para a produção de 4-{5-[1-(1-hidróxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol, 4-{5-[1-(1-(1-hidróxi-propil)-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol, os enantiô-
 5 meros individuais de cada composto, e vários intermediários úteis na preparação destes compostos.

Preparação de cetonas protegidas como descrito pela estrutura 2, no esquema I na página 9, preparação geral de Isoxazóis

Exemplo 133

10 Este exemplo ilustra as preparações alternativas de 1-(4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona.

Exemplo 133A:

Um frasco de três gargalos de 1 L secado no forno equipado com

um agitador mecânico, funil de adição constante, e sonda de termômetro digital é purgado com nitrogênio e é carregado com anisol (190 mL). O líquido é agitado e resfriado até -5.0 °C com um banho de gelo e metanol. Um total de 102 g de tricloreto de alumínio é adicionado em quatro porções ao longo de 25 minutos mantendo a temperatura interna da mistura em ou abaixo de +1.2 °C. Uma pasta fluida amarela é formada, e a mistura interna é resfriada até -4.1 °C. O cloreto de fenilacetila (92 mL) é adicionado em gotas a partir do funil de adição ao longo de 85 minutos mantendo a temperatura interna abaixo de +6.8 °C. A mistura de reação é deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente enquanto ela é agitada por 20 horas. Um frasco de três gargalos de 2 L equipado com um agitador mecânico, funil de adição constante, e sonda de termômetro digital é carregado com tolueno (500 mL) água resfriada com gelo (800 mL). O frasco é submerso em um banho de de água gelada para resfriamento adicional. A mistura bifásica é agitada vigorosamente, e a mistura de reação vermelho escura que tinha sido transferida para o funil adicional é adicionada lentamente ao longo de 15 minutos mantendo a temperatura interna abaixo de +25.5 °C. O frasco de reação é enxaguado com tolueno e o enxágüe é da mesma forma adicionado à mistura bifásica em agitação. As fases (ambas as camadas são suspensões oleosas castanhas turvas) são separadas usando um funil separador de 2 L e a fase orgânica é lavada com carbonato de potássio aquoso a ~20 % (500 mL) e uma porção de água fresca (500 mL), é seca sobre carbonato de potássio anidro, e é concentrada *in vacuo* (temperatura de banho com água = 75 °C, 200 mbar de vácuo), até que nenhum tolueno adicional seja removido, a um óleo amarelo claro. Com o óleo ainda quente, os hexanos são adicionados com agitação para formar uma suspensão oleosa que é deixada permanecer aberta à temperatura ambiente na coifa de vapor por várias horas como um precipitado sólido cristalino branco. Os cristais são coletados por filtração a vácuo. A pós o enxágüe com hexanos, o produto é seco por sucção para render o composto do título sólido cristalino branco (114,65 g); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 6.92 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.85 (s, 3H); ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 196.4,

163.7, 135.2, 131.2, 129.9, 129.6, 128.9, 127.0, 114.0, 55.7, 45.5; MS (AP-Cl+) 227 (MH⁺.)

Isolamento da segunda coleta de cristais:

O licor mãe rendeu um precipitado cristalino branco após repou-
5 sar ao longo do fim de semana. Estes cristais são coletados por filtração a vacuo e são secos por sucção para render o composto do título sólido cristalino branco (9.18 g.)

Alternativamente, um frasco de fundo Redondo de três gargalos de dois litros fixado a um termoacoplador é carregado com anisol (985 mL,
10 Sigma-Aldrich Chemical, catálogo № 12,322-6, lote № 05107AV.). O vaso de reação é resfriado até perto de 0 °C e tricloreto de alumínio (477 gramas, Sigma-Aldrich Chemical, catálogo № 195352, lote № 17019MO) é adicionado em cargas de 50 gramas enquanto mantendo a temperatura abaixo de 5 °C. Enquanto mantendo a temperatura entre 5 °C e 10 °C, cloreto de fenila-
15 cetila (503 gramas, Sigma-Aldrich Chemical, catálogo № P16753, lote № 03618HA) é adicionado. A adição é feita em um período de duas horas e meia. Durante a adição, a mistura foi de uma pasta fluida amarela pálida diluída a uma solução colorida de um vermelho muito profundo. A reação é deixada aquecer até a temperatura ambiente. Após a agitação durante a noi-
20 te, a reação é extinta ao bombear lentamente (por meio de uma bomba de seringa, J-KEM) para 2,25 litros de água gelada (-5 °C). A temperatura é mantida entre 5 °C e 10 °C durante a adição. A adição é feita em um período de dez horas devido à saída lenta da bomba. Após a adição estar completa, tolueno (1 litro) é adicionado. A mistura é agitada por uma hora. O agitador é
25 parado e as fases são deixadas separar durante a noite. O material é transferido para um separador de seis litros e tolueno é adicionado até que todos os sólidos entrem em solução (1.25 litros). As fases são separadas e a fase aquosa é lavada com tolueno (500 mL). A fase aquosa é amostrada e checada quanto ao produto por meio de HPLC. Nenhum encontrado. Os orgâni-
30 cos são combinados e concentrados por meio de vácuo por meio de rotoevaporação a vácuo (40 mm Hg) (banho a 50 °C.) A válvula para o recebedor é fechada e o heptano (dois litros) é adicionado por meio da linha de alimen-

tação. O heptano iniciou ao refluxo à medida que ele está sendo adicionado e este resfriado o líquido no frasco. Após o resfriamento até a temperatura ambiente, os sólidos são filtrados, lavados com heptano (2 x 300 mL) e deixados ao ar seco para render o composto do título sólido seco (662.6 g.)

5 Exemplo 133 B

Um frasco de fundo redondo de 100 ml contendo uma barra de agitação está purgado com nitrogênio e carregado com 10,27 g de ácido fenil acético e 50 mL do reagente Eaton. A mistura é agitada e 8,2 mL de anisol são adicionados. Uma solução é agitada durante a noite e em seguida
10 vertida em uma mistura de 100 ml de tolueno e 100 ml de água. A mistura é agitada 30 minutos e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com 100 ml de água, 100 ml de 5% de carbonato de potássio e de 100 ml de água. A camada orgânica é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada no Rotavap. O óleo é triturado com 100 ml de heptano. A pasta
15 fluida é agitada durante uma hora e a seguir filtrada. Os sólidos são lavados com éter de petróleo e a seguir secos ao ar durante a noite dando 13,26 g.

Exemplo 133 C:

A uma suspensão em agitação composta de benzil 4-hidroxifenil cetona (1,0 g) e carbonato de cézio (1,5 g) em tetrahidrofurano (100 ml) sob
20 uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente é adicionado o iodometano a 2,0 M em solução de MTBE (2,2 ml) por meio de seringa. Uma mistura de reação é deixada agitar por 16 horas. Um segundo equivalente de iodometano é adicionado (2,2 ml de solução de iodometano a 2,0 M em MTBE) e a mistura de reação é agitada por três horas. Dois outros equiva-
25 lentes de iodometano (como a solução de MTBE a 2,0 M) são adicionados e a mistura de reação é agitada durante a noite (outras 15 horas). A mistura de reação é combinada com o trabalho da seguinte experiência:

A uma suspensão em agitação composta de benzil 4-hidroxifenil cetona (22,2 g) e carbonato de cézio (35 g) em tetrahidrofurano (300 ml) sob
30 uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente é adicionado o iodometano (20 ml.). A mistura de reação é deixada agitar por 3,5 horas e é analisada por cromatografia de camada fina. Um adicional de 10 mL de iodome-

tano é adicionado a uma mistura de reação, que é agitada por mais 2,5 horas. A mistura de reação é analisada por espectrometria de massa, LC/MS, e cromatografia de camada fina. Outros 12 mL de iodometano são adicionados a uma mistura de reação e a mistura é agitada por um adicional de 15 minutos. As análises da cromatografia de camada fina mostraram ainda a presença de algum material que coeluiu com o material de partida. Um adicional de 20 mL de iodometano é adicionado a uma mistura de reação e a mistura de reação é agitada durante a noite. A mistura de reação é combinada com a mistura de reação para a primeira experiência descrita acima e a mistura combinada é repartida entre carbonato de potássio aquoso saturado (300 ml) e dietil éter (300 ml.). As camadas são separadas e a fase orgânica é lavada com água (300 ml) e salmoura (200 ml), e é seca sobre sulfato de magnésio anidro. Filtração a vácuo para remoção do sulfato de magnésio seguida pela concentração do filtrado sob pressão reduzida, oferece um óleo claro (25,38 gramas). O óleo solidificou lentamente a um sólido amarelo em repouso. O produto é purificado por cromatografia de sílica instantânea. Os 25 g de material são dissolvidos em diclorometano e a solução é dividida em duas porções. As porções são cromatografadas separadamente. As porções são carregadas em suas respectivas colunas e as colunas são eluídas com hexanos para remover o diclorometano. A eluição com 0-5% de acetato de etila em hexanos rendeu a separação do material desejado a partir do material de partida. As frações claras contendo produto da primeira coluna são combinadas e concentradas sob pressão reduzida para render o sólido amarelo pálido (8,31 g.). As frações claras contendo produto da segunda coluna são combinados e concentrados sob pressão reduzida (com perseguição com clorofórmio) para obter o sólido amarelo pálido (sob repouso, 10,25 g); MS (APCI +) 227 (MH +.)

Exemplo 134

Este exemplo ilustra as preparações alternativas de 1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-2-fenil-etanona.

Um frasco de fundo redondo de quatro gargalos de 5 L equipado com um agitador mecânico, um termômetro e uma entrada de nitrogênio é

adicionado 1 - (4-hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona (Aldrich, 185,77 g) e 2325 mL de THF. Os 145 g de cloreto terc-butildimetilsilila são adicionados, nenhuma mudança de temperatura é observada. Imidazol (65,5 gramas) é adicionada em porções ao longo de 30 minutos, a temperatura subiu para 22 ° C. Banho
5 de água/gelo resfriou para manter a temperatura abaixo de 25 ° C. Agitar em temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. Combinar com a mistura de reação da experiência a seguir para o trabalho:

A uma solução amarelo clara gentilmente em agitação composta por 1 - (4-hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona (75,0 g) e cloreto de terc-
10 butildimetilsilila (58,6 g) em tetrahidrofurano (950 ml) sob uma corrente de nitrogênio em um frasco de três gargalos de 2 L equipado com agitador mecânico e termômetro digitais arrefecido com um banho de água com gelo (temperatura interna de 15 ° C) é adicionado imidazol sólido (25,9 g) diretamente. Nenhum exoterma é observado. A pasta fluida é agitada durante a
15 noite à medida que a temperatura de reação aumenta lentamente até a temperatura ambiente. A resultante mistura de reação é combinada com a anterior mistura de reação e as misturas combinadas são trabalhadas da seguinte forma:

Adicionado 1,5 L de salmoura e 250 mL água à mistura combinada e às camadas separadas. Evaporar a camada de orgânicos sob pressão reduzida. Adicionar 1,5 L de acetato de etila ao resíduo e à lavagem
20 com 600 ml de água. Evaporar a camada orgânica. O sólido obtido é triturado com hexanos, filtrado e seco a 40 ° C em forno a vácuo para render o composto do título (358,5 gramas).

Alternativamente, criar um frasco de 4 gargalos de 500 mL com uma barra de agitação, linha de nitrogênio e de sonda de temperatura. Purgar com nitrogênio. Acrescentar 1 g de 23,71 - (4-hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona, 18,41 g de cloreto de terc-butildimetilsilila e 250 mL de diclorometano. Agitar. Adicionar 10,0 ml de 1-metilimidazol durante cerca de um minuto. A temperatura aumenta de +16,0 ° C a +23,5 ° C e a mistura é agitada
30 por dois dias. Concentrar a mistura sob pressão reduzida. Partição entre 300 mL de MTBE e 250 ml de água. Separar as camadas. Lavar a camada orgânica

nica com 250 ml de água. Separar as camadas. Secar os orgânicos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado através de Celite, e a seguir concentrar sob pressão reduzida para render o composto do título (36,82 gramas)

Exemplo 135

- 5 Este exemplo ilustra as preparações alternativas de 1-(4-benziloxi-fenil)-2-fenil-etanona.

Exemplo 135A:

- Criação de um frasco de 2L a 4N com um agitador mecânico, manta de aquecimento e condensador de refluxo. Acrescentar 1 g de 49,91 -
 10 (4-hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona, 36,98 g de carbonato de potássio em pó e 500 ml de acetona e agitar. Adicionar 31 ml de brometo de benzila usando uma seringa. Pasta fluida amarelada. Aquecer a mistura até o refluxo (57C) por 2 horas. Diluir a mistura de reação com 500 mL de água e agitar durante a noite. Filtrar os sólidos. Lavar com 500 mL de acetona: água a 1:1 e a se-
 15 guir 500 ml de água. Sólidos brancos são colocados em prensa de nitrogênio. Puro = 69,04 g

- Alternativa 1: A um frasco de fundo redondo de 250 ml é adicionado benzil 4-hidroxifenil-etanona (10.0g) e acetona (100 mL) e a mistura é agitada até que completamente dissolvida. Brometo de benzila (8,4 ml), carbonato de potássio (7.82 g), e TBAI (350 mg) são adicionados e a mistura é agitada a temperatura ambiente sob N₂. A solução inicial é clara e incolor w/K₂CO₃ com agitação no fundo do frasco. A reação é agitada durante a noite. A mistura de reação tinha solidificado como um branco ppt., EtOAc (300 ml) é adicionado e é utilizado para transferir a mistura de reação bruta
 20 para um funil separador. O frasco também é lavado w/água. Água (200 ml) é adicionada e as camadas separadas; a insolubilidade do ppt branco causou emulsões. Os orgânicos são lavados subsequentemente com NH₄Cl saturado (200 ml), NaHCO₃ saturado (200 ml), água (200 ml), e salmoura saturado (200ml). Os orgânicos resultantes estão concentrados sob evaporação rota-
 25 tiva, fluidizados com 100 ml de acetona, filtrados e enxaguados com acetona, e secos sob vácuo. O produto é um ppt branco, em forma de gesso; obtidos 11.96g.

Alternativa 2: 1 - (4-hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona e de carbonato de potássio são suspensos em 100 ml de etanol. Benzil brometo é adicionado. A mistura é agitada ao refluxo. Alternativa 3: Criar um 25 ml rb com uma barra de agitação. Adicionar 1 mg de 1005 - (4-hidróxi-fenil)-2-fenil-etanona, 7,5 ml de MeOH e 0,56 ml de BnBr. Agitar. Adicionar 2 x 0,54 ml de 25% em peso de NaOMe. Agitar durante uma noite.

Exemplo 135 B:

Benzil fenil éter é agitado em 75 ml diclorometano a 0 ° C sob nitrogênio. À mistura é adicionado o AlCl₃ em 2 porções. Após o resfriamento a 0 ° C, o cloreto de fenacetila é adicionado em 4 porções. O banho de gelo é removido e a mistura de reação é permitida aquecer até a temperatura ambiente. HPLC mostrou que nenhum material de partida permaneceu. A mistura de reação é resfriada até 0 ° C, e extinta com a adição dos pedaços de gelo. A mistura de reação é vertida em um funil separador, salmoura é adicionada. As camadas são separadas, a camada orgânica é concentrada sob pressão reduzida, absorvida em tolueno e novamente concentradas sob pressão reduzida para dar 9g de um óleo. HPLC e TLC do produto mostraram muitas diversas entidades presentes. O pico do produto é o pico principal em MS, HPLC tem 53 picos, o maior integra para 15%.

Exemplo 135 C:

Benzil fenil éter e ácido fenil acético são agitados em 25 ml de reagente de Eaton a 60 °CC por 4 horas. TLC e HPLC indicaram nenhum produto, mas mostraram que o fenil benzil éter se foi. A mistura de reação é descartada.

Preparação das oximas preferidas como descrito pela Estrutura 3, no esquema I na página 9, preparação geral de Isoxazóis

Exemplo 136

Este exemplo ilustra a preparação de 1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-2-fenil-etanona oxima.

Uma solução de 1 - [4 - (*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-2-fenil-etanona, que pode ser produzida como no Exemplo 134 (1-01 kg) está suspensa em 3.8 L de etanol. Cloridrato de hidroxilamina (255g) é adicionado

seguido pela adição de acetato de sódio (303 g.). Depois da adição estar completa, uma mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante a noite. Água (3,0 L) é adicionada durante 1 hora, e a mistura é agitada por um adicional de 30 minutos. O sólido é recolhido no filtro e seco em um
5 forno a vácuo a 50 ° C durante a noite para dar 872 g do composto do título, que é utilizado sem adicional purificação. Esta reação também pode ser realizada a 50 ° C em vez de temperatura ambiente.

Exemplo 137

Este exemplo ilustra as preparações alternativas de 1-(4-metóxi-
10 fenil)-2-fenil-etanona oxima.

Um frasco de fundo de 250 ml de um gargalo é carregado com 1 - (4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona, que pode ser produzida por qualquer um dos métodos descritos no Exemplo 133 (reagente limitante, 9,5 g) e etanol absoluto (80 mL). À pasta fluida é adicionado cloridrato de hidroxilamina
15 (3,47 g), seguido por acetato de sódio (4,1 g). A reação é agitada por 24 h em temperatura ambiente. Água (150 ml) é adicionada à pasta fluida. Após uma agitação por 15 minutos, os sólidos são isolados por filtração e lavados com uma solução de ácido cítrico a 10% (100 ml) de água (100 ml), e acetoneitrila (50 mL). Os sólidos são colocados em um forno a vácuo por 2 horas,
20 fornecendo o composto do título (8.9 g) como uma mistura de isômeros geométricos.

Alternativamente, as seguintes combinações de solvente/base podem ser utilizadas como um substituto de etanol/acetato de sódio: tetrahidrofurano/acetato de sódio; Metanol/acetato de sódio; álcool isopropílico/acetato de sódio; acetonitrila/acetato de sódio; álcool isopropílico/carbonato de potássio; álcool isopropílico/trietilamina; tetrahidrofurano/piridina; etanol/trietilamina; ou etanol/pentóxido de sódio.

Exemplo 138

Este exemplo ilustra a preparação de 1-(4-benzilóxi-fenil)-2-fenil-
30 etanona oxima.

A um frasco de fundo de 250 ml de um gargalo único carregado com 1 - (4-benzilóxi-fenil)-2-fenil-etanona, que pode ser produzida por qual-

- quer um dos métodos alternativos descritos no Exemplo 135, (11.96 g) é adicionado EtOH absoluto (100 ml). Note que a cetona é apenas levemente solúvel em EtOH. A esta mistura é adicionado HCl de hidroxilamina em uma porção como um sólido (3.3g) seguido por NaOAc (anidro; em pó; 3.89 g).
- 5 Uma mistura de reação é aquecida a 50 °C e agitada durante a noite. TLC da mistura de reação bruta usando 4:1 de Hexanos: EtOAc mostra a conversão completa para oxima. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e concentrada por meio de evaporação rotativa. Ao sólido branco resultante é adicionado EtOAc (250 ml) para transferir para um funil separador; a maior
- 10 parte dos materiais é solúvel. Esta camada orgânica é lavada com NaHCO₃ saturado (150 ml), NH₄Cl saturado (150 ml) de água (150 ml), e salmoura (200 ml), e os orgânicos são secos durante MgSO₄, filtrados e concentrados. O sólido branco bruto é seco adicionalmente no vácuo durante a noite. m = 10.22 g de sólido branco. Alternativamente, o produto pode ser isolado
- 15 por arrefecimento da mistura de reação até a temperatura ambiente, diluindo com água e filtrando a pasta fluida resultante.

Preparação de 5-Hidroxiisoxazol como descrito pela Estrutura 5, no esquema I na página 9, preparação geral de Isoxazóis

Exemplo 139

- 20 Este exemplo ilustra a preparação de metil éster de ácido 1-[3-(4-benziloxi-fenil)-5-hidróxi-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

- Tetrahidrofurano (70 mL) é adicionado a 1-(4-benzilóxi-fenil)-2-fenil-etanona oxima, que pode ser produzida como no Exemplo 138, (10 g) e
- 25 a mistura é agitada até que todos os sólidos tenham dissolvido. A solução é desgaseificada com nitrogênio e resfriada até -10 °C em cujo ponto uma suspensão se forma. Uma solução de *n*-butil-lítio (25 mL, 2.5 M em hexanos) é adicionada a suspensão em agitação enquanto a temperatura é mantida abaixo de 0°C. Após a adição estar completa, a mistura é agitada por 15 minutos enquanto a temperatura é mantida entre -15 °C e -20 °C. 1,1-
- 30 ciclopropano dicarboxilato de dimetila (10.4 mL) é adicionado enquanto a temperatura é mantida abaixo de 0°C. A mistura de reação é agitada 2 horas

e a seguir resfriada até 0 °C e extinta com solução de cloreto de amônio saturada aquosa. A mistura é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos são lavados com solução de cloreto de amônio saturada, secos, filtrados através de um plugue de sílica, e a seguir concentrados para dar um

5 óleo amarelo. Acetato de etila/hexanos (4:1) é adicionado ao resíduo amarelo e o sólido branco resultante é coletado por filtração e seco para dar metil éster de ácido 1-[3-(4-benzilóxi-fenil)-5-hidróxi-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (5.98 g). O licor mãe é concentrado e purificado em um sistema Biotage Horizon usando um gradiente de 0% a 100% de acetato de etila/hexano para render metil éster de ácido 1-[3-(4-benzilóxi-fenil) -

10 5-hidróxi-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (1.53 g).

Exemplo 140

Este exemplo ilustra a preparação de etil éster de ácido 1-[5-hidróxi-3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-

15 ciclopropanocarboxílico.

Uma solução de 1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil] -2-fenil-etanona oxima, a qual pode ser produzida como no Exemplo 136 (25.0 g) é dissolvida em 300 mL de THF, purgada com N₂, e resfriada até -15 °C. *n*-butil-lítio (1.6 M em hexanos, 96.08 mL) é adicionado ao longo de 15 minutos

20 mantendo a temperatura interna abaixo de -8.8 °C. Após 30 minutos, dietil éster de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (14.12 mL) é adicionado ao longo de cerca de 5 minutos. A reação é deixada aquecer até a temperatura ambiente durante a noite. A reação é diluída com 300 mL de acetato de etila, lavada com água e salmoura, seca sobre Na₂SO₄, e evaporada para render

25 o composto do título como uma goma espessa que é usada sem purificação adicional.

Exemplo 141

Este exemplo ilustra as preparações alternativas de metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]- 5-hidróxi-4-fenil-4,5-

30 dihidro-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico.

Um frasco de três gargalos de 1 L secado no forno equipado com uma barra de agitação magnética, válvula de entrada de gás nitrogênio,

e sonda de termômetro digital, e o funil de adição é carregado com 1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-2-fenil-etanona oxima, a qual pode ser produzida como no Exemplo 136 (26.59 g) e tetrahidrofurano anidro (140 mL.) O vaso de reação é submerso em um banho de metanol e gelo equipado com uma leitura de termômetro de -18 °C. A temperatura interna da solução é resfriada até -9.0 °C. Uma solução compreendida de *n*-butil-lítio em hexano a 2.5 M (31 mL) é adicionada em gotas ao longo de 25 minutos (temperatura de banho de -18 a -16 °C, temperatura interna da mistura de -9.0 a -0.6 °C), ao longo de cujo tempo a cor da solução se torna de amarelo, após a adição das primeiras poucas gotas, em laranja na primeira avaliação final de eficácia. A mistura de reação é agitada por três minutos à medida que a temperatura interna da mistura resfriou até -3.3 °C (temperatura do banho -14 °C.). Outros 31 mL de *n*-butil-lítio a 2.5 M em hexano são adicionados ao longo de 11 minutos (temperatura do banho de -14 a -16 °C, temperatura interna da mistura de -3.3 a -0.3 °C com uma temperatura de pico naquele período de tempo de +0.2 °C.) A mistura de reação é agitada por 31 minutos à medida que a temperatura interna da mistura resfriou até -10.1 °C (temperatura do banho de -14 °C.) Ciclopropanodicarboxilato de dimetila (26.0 mL) é adicionado ao longo de menos do que um minuto para dar uma temperatura interna da mistura de +4.6 °C (temperatura do banho de -13 °C.) A mistura de reação é agitada por uma hora e é extinta com a adição de solução de salmoura (100 mL.). As camadas são separadas e a fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio anidro e é concentrada sob pressão reduzida para render um líquido laranja amarelo claro (59.9 g do bruto). Este material é combinado com um outro lote do produto bruto preparado usando o mesmo método (100 g do bruto) e é purificado por filtração através de um plugue de sílica de 1 Kg (enriquecimento gradual de acetato de etila em hexanos) dando um resíduo viscoso (60 g.) Este material é dividido em duas porções e cada porção é subsequentemente purificada por cromatografia instantânea de sílica gel. A eluição com um gradiente (100 % de hexanos a 100 % de acetato de etila sobre 4200 mL, ou volumes de sete colunas) rende o composto do título como uma espuma (42 g.) Alternativamente, a mistura de re-

ação pode ser extinta com ácido acético em vez de solução de salmoura.

Alternativamente, THF é adicionado a 1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-2-fenil-etanona oxima (5.0 g) com agitação até ela dissolver por completo. A solução é desgaseificada com nitrogênio e resfriada até -15 °C. *N*-butil-lítio é adicionado enquanto mantendo a temperatura abaixo de 0 °C. A mistura de reação se torna de amarelo clara até laranja mediante a adição do segundo equivalente de *n*-butil-lítio. Após a adição estar completa, a mistura é agitada por 15 minutos entre -15 a -10 °C. 1,1-ciclopropano dicarboxilato de dimetila é adicionado mantendo a temperatura abaixo de 0 °C. Mediante a adição, a mistura de reação se tornou amarela. Deixar a reação agitar ao longo de 20 minutos. A reação é trazida até 0 °C e extinta com salmoura (25 mL). À solução turva resultante é adicionado acetato de etila (25 mL) a seguir HCl a 1 M até que uma solução clara seja obtida. As camadas são separadas e os orgânicos lavados com salmoura adicional. A camada orgânica é seca (sulfato de magnésio anidro), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Purificar o resíduo amarelo resultante por cromatografia instantânea (0% a 50% de acetato de etila - hexanos). Isolar 5.7 g do composto do título como um sólido espumoso branco; TLC R_f = 0.08 (4:1 hexanos - acetato de etila); MS (APCI⁺ 10V)= 450 (MH⁺-18.)

O produto amorfo é cristalizado a partir de metanol.

Exemplo 142

Este exemplo ilustra a preparação de metil éster de ácido 1-[5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

1-(4-metóxi-fenil)-2-fenil-etanona oxima, a qual pode ser produzida como no Exemplo 137 (110 g, 456 mmols, 1 equiv) é dissolvida em tetrahydrofurano (825 mL), e a solução é resfriada até cerca de 0 °C em um banho de gelo/álcool isopropílico. Butil-lítio (2.5 M em hexano, 383 mL, 957 mmols, 2.1 equiv) é adicionado em uma taxa para manter a temperatura abaixo de 10 °C (tempo de adição de cerca de 1 hora). A solução é deixada agitar por cerca de 15 minutos. Dimetil éster de ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico (86.5 g, 547 mmols, 1.2 equiv.) é adicionado rapidamente, e a

reação é deixada agitar por cerca de 15 minutos. A reação é extinta pela adição de ácido acético (65.3 mL, 1140 mmols, 2.5 equiv), e água (200 mL) é adicionada. A mistura é deixada assentar durante a noite. A camada de água é removida, e a camada orgânica é lavada com água (300 mL). Tolueno (100 mL) é adicionado, e a camada orgânica é concentrada para dar o composto do título bruto, metil éster de ácido 1-[5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, o qual pode ser usado sem purificação.

Ilustração da Desidratação do 5-Hidroxiisoxazol como descrito pela estrutura 5, no isoxazol protegido correspondente da Estrutura 6 no esquema I na página 9, preparação geral de Isoxazóis

Exemplo 143

Este exemplo ilustra a preparação de metil éster de ácido (1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, um dos isoxazóis protegidos da estrutura 6.

Uma solução que consiste em metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-5-hidróxi-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, a qual pode ser produzida como no Exemplo 141 (103.4 g) em tolueno (300 mL) é aquecida sobre um banho de vapor. Uma suspensão consiste em hidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (4.21 g) em tolueno (100 mL) é aquecida sobre um banho de vapor e é subsequentemente adicionada à solução de éster quente com agitação. A mistura é aquecida sobre um banho de vapor até que a temperatura interna da mistura seja elevada até 80 °C. A mistura é a seguir removida do banho de vapor e é tratada com água (100 mL.). As camadas são agitadas vigorosamente e separadas e a fase de tolueno é seca sobre sulfato de magnésio anidro e é concentrada sob pressão reduzida para render um óleo amarelo que é purificado por cromatografia instantânea. A eluição através de um cartucho de sílica Analogix de 400 g com um gradiente (100 % de hexanos a 35 % de acetato de etila sobre 1800 mL, ou volumes de três colunas) rende um concentrado que é redissolvido em clorofórmio. A mistura é concentrada sob pressão reduzida para render um resíduo viscoso claro, que solidifica durante a noite sob alto

vácuo no composto do título sólido esbranquiçado (84.95 g.)

- Alternativamente, metil éster de ácido 1 - 3 (- [4 - (terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil] -5-hidróxi-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol -5-il)-ciclopropanocarboxílico (57,23 g) é dissolvido em tolueno (500 ml) e hidrato de ácido p-toluenossulfônico (1,16 g) adicionada de uma porção. Aquecer a reação a 80 ° C, e agitar durante 30 minutos. Resfriar a mistura de reação até a temperatura ambiente. Concentrar sob pressão reduzida e dissolver o resíduo amarelo em acetato de etila. Lavar os orgânicos com bicarbonato de sódio aquoso e salmoura. Secar a camada orgânica (sulfato de magnésio anidro), filtrar, e concentrar. Dividir o material em quatro partes iguais (aproximadamente 13,7 gramas cada). Purificada cada um por cromatografia instantânea (0% a 30% acetato de etila-hexanos). Isolar 49.5 g do composto do título como um sólido branco; TLC R_f = 0.34 (4:1 hexanos - acetato de etila); MS (APCI⁺) = 450 (MH⁺.)

15 Exemplo 144

Este exemplo ilustra a preparação de metil éster de ácido (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il})-ciclopropanocarboxílico, um dos isoxazóis protegidos da estrutura 6.

- Criação de um frasco de 250 ml a 3N com uma barra de agitação, banho gelado, linha de nitrogênio e sonda de temperatura. Purgar o frasco com nitrogênio. Adicionar 5,09 g da oxima 1 - [4 - (terc-butil-dimetil-silanilóxi) -fenil]-2-fenil-etanona oxima, que pode ser produzida como no Exemplo 136, e de 50 mL de THF. Agitar a solução clara, incolor e resfriar até -24,0 ° C. Adicionar 19,0 ml de n-butil-lítio a 1,6 M (hexanos) durante sete minutos. Agitar o resfriado durante 25 minutos. Resfriar a -25,0 ° C e a seguir adicionar 2,50 ml de dimetil éster de ácido ciclopropano-1 ,1-dicarboxílico todos de uma vez. Agitar durante 50 minutos. Extinguir a mistura ao adicionar 2,10 ml de ácido acético. Adicionar 50 ml de água. Transferir para um funil separador com 100 ml de MTBE. Misturar bem e deixar repousar a seguir. Separar as camadas. Lavar a camada orgânica camada com 50 ml de água. Concentrar a camada orgânica sob pressão reduzida, para dar um óleo amarelo. Absorver em 50 ml de tolueno e adicionar 157 mg de mo-

nohidrato de ácido p-toluenossulfônico. Aquecer a refluxo por 1,5 hora e deixar arrefecer até a temperatura ambiente. Adicionar 25 ml de carbonato de sódio a 1 M e misturar bem. Filtrar através de Celite, lavar com tolueno. Transferir para um funil separador. Deixar repousar. Diluir com 2 x 25 ml de acetato de etila e misturar bem. Diluir com 2 x 25 mL de THF e misturar bem. Aquecer. Concentrar sob pressão reduzida. Diluir com 50 mL de acetato de etila e transferir para um funil separador. Enxaguar e diluir com outros 50 mL de acetato de etila e adicionar 50 ml de água. Misturar bem. Adicionar 50 ml de salmoura e misturar bem. Separar as camadas. Lavar a camada orgânica com 50 ml de água. Adicionar 50 ml de salmoura e misturar bem. Separar as camadas. Extrair novamente as camadas aquosas com 60 ml de acetato de etila. Combinar as camadas orgânicas, secar sobre sulfato de magnésio anidro, filtrar através de Celite e concentrar sob pressão reduzida, para dar uma laranja óleo.

15 Exemplo 145

Este exemplo ilustra a preparação de etil éster de ácido (1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, um dos izoxazóis protegidos da estrutura 6.

n-Butil-lítio (2,5 M em hexano, 983,8 mL) é adicionado a uma solução de 1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil] -2-fenil-etanona oxima, que pode ser produzida como no Exemplo 136 (400 g) em THF (4 L) a 0 ° C, e a solução de reação é agitada durante uma hora nesta temperatura. 1,1-ciclopropanodicarboxilato de dietila (227 ml) é adicionado à solução de reação, agitado durante uma hora a 0 ° C, e a seguir a reação é extinta com cloreto de amônio saturado, diluído com acetato de etila, lavado com água, salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, e o filtrado evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia de coluna com 5-10% de acetato de etila em hexano para dar um sólido amarelo claro, que é triturado com pentano e filtrado para dar etil éster de ácido 1 - 3 (-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilóxi)-fenil]-5-hidróxi-4-fenil-4 ,5-dihidro-isoxazol-5-il)-ciclopropanocarboxílico (230,8 gramas)

Monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (12,47 g) é adicionado

à solução de etil éster de ácido 1 - 3 - [4 - (terc-butil-dimetil-silanilóxi) -fenil]-5-hidróxi-4-fenil-4 ,5-dihidro - isoxazol-5-il) -ciclopropanocarboxílico (288 g) em tolueno (3 L) e aquecido a 80 ° C durante duas horas. A solução de reação é arrefecida, absorvida em acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado, salmoura, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e o filtrado evaporado sob pressão reduzida para fazer composto do título (277,2 gramas)

Exemplo 146

Este exemplo ilustra as preparações alternativas de metil éster de ácido 1-[3-(4-benzilóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il] -ciclopropanocarboxílico, um dos izoxazóis protegidos da estrutura 6.

Exemplo 146 A:

Uma mistura de metil éster de ácido 1 - [3 - (4-benzilóxi-fenil)-3-hidroxiimino-2-fenil-propionil] -ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 139, (7,0 g) e monohidrato de ácido tósico (0,3 g) em tolueno (100 ml) é aquecida em refluxo durante 3 h até que TLC e LCMS mostrassem que nenhum material de partida permaneceu. O aquecimento é parado e à medida que a mistura de reação esfria, um sólido branco se forma. LCMS mostrou o sólido a ser uma mistura contendo o material de partida oxima e o produto. O solvente é removido sob pressão reduzida. A recristalização de isopropanol - hexano deu uma mistura contendo a oxima de partida e o produto. A tentativa de recristalização de etanol/água fez com que o material ficasse sem óleo. O diclorometano é adicionado ao óleo bruto e uma pequena quantidade de um sólido branco é formada, este foi recolhido por filtração. O óleo remanescente é cromatografado. A eluição com um gradiente de acetato de etila - hexano a 5% até 35%, a oxima de partida e o produto co-eluíram. A mistura é triturada com isopropanol e deixada de lado durante o fim de semana. O sólido branco é recolhido por filtração e lavado com isopropanol para dar o composto do título. Outro material é obtido a partir do licor mãe para dar um total de 3,1 g do composto do título (dois lotes.)

Alternativamente, metil éster de ácido 1 - [3 - (4-benzilóxi-fenil)-3-hidroxiimino-2-fenil-propionil] -ciclopropanocarboxílico (5,0 g) e monohidra-

to de ácido tósico (0,1 g) em tolueno (50 mL) é aquecido em refluxo durante a noite. A mistura é arrefecida à temperatura ambiente e o produto é coletado por filtração.

Exemplo 146B:

- 5 A uma mistura de metil éster de ácido 1 - [3 - (4-benzilóxi-fenil)-5-hidróxi-4-fenil-4 ,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 139 (21,2 g) em tolueno (220 ml) à temperatura ambiente é adicionado HCl concentrado (37,8% aquoso, 8,0 mL) em gotas. A solução resultante é aquecida até 70 ° C por 10 minutos, durante
- 10 cujo tempo uma solução amarelo clara transparente se forma. A mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente e diluída com 300 ml de água/acetato de etila (1:1). As camadas são divididas e a camada orgânica lavada com salmoura adicional. A camada orgânica é seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para render uma um sólido branco es-
- 15 pumoso. O resíduo é dissolvido em uma quantidade mínima de acetato de etila e isopropanol adicionado. Um sólido branco imediatamente precipita para fora da solução. Os sólidos brancos resultantes são recolhidos por filtração e secos. MS (APCI +) 426 (MH +.)

Exemplo 147A

- 20 Este exemplo ilustra as preparações alternativas de metil éster de ácido 1-[3-(4-benzilóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, um dos izoxazóis protegidos da estrutura 6.

- Criação de um frasco de fundo de cone de 50 mL com uma barra de agitação triangular. Purgar bem com nitrogênio e a seguir adicionar 21
- 25 mL de nBuLi/hexanos a 1.6 M. Resfriar em banho de água gelada com agitação e adicionar 4.70 mL de diisopropilamina ao longo de 15 min. 10 mL adicionais de THF são adicionados. Agitar a solução turva por 30 min. e a seguir remover a mesma do banho.

- Criação de um frasco de 250 ml a 3N com uma barra de agitação, linha de nitrogênio e sonda de temperatura. Purgar com nitrogênio. Adicionar 5,01 g de 1 - (4-benzilóxi-fenil)-2-fenil-etanona oxima, que pode ser produzida como no Exemplo 147, e de 40 ml de THF fresco. Arrefecer a -
- 30

- 10.7C e adicionar solução de diisopropilamida de lítio durante 5 minutos. Adicionar 2,750 ml de dimetil éster de ácido ciclopropano-1 ,1-dicarboxílico. Extinguir após 10 minutos com 50 mL de NH₄Cl saturado. Agitar 5 min. e a seguir deixar repousar. Transferir a mistura a um funil separador, com 100
- 5 ml de EtOAc. Misturar bem e separar as camadas. Lavar a camada orgânica com 50 ml de água. Concentrar a camada orgânica no Rotavap. Absorver o resíduo em 50 ml de tolueno e adicionar 175 mg de TsOH: H₂O. Aquecer a refluxo durante a noite. Deixar esfriar até a rt. Transferir para um funil separador com 50 mL de EtOAc. Lavar com 25 ml de água + 25 mL de salmoura.
- 10 Separar as camadas. Extrair novamente a camada aquosa com 50 mL de EtOAc. Combinar as camadas orgânicas. Secar sobre MgSO₄. Filtrar através de Celite. Concentrar no Rotavap até um óleo laranja escuro. Puro = 8,22 g. Absorver em 30 ml de IPA. Agitar. Diluir com 30 ml de heptano. Aquecer até o refluxo. Deixar arrefecer. Agitar por 2 horas e a seguir resfriar
- 15 em água gelada por 30 min. Filtrar os sólidos. Lavar com 2 x 30 mL de 1:1 IPA: heptano e 200 ml de éter de petróleo. Colocar na prensa de nitrogênio durante a noite. Sólidos em pó marrom claros. Puro = 3,95 g.

- Alternativa 2: frasco 1: Criar um frasco de 250 ml a 3N com uma barra de agitação, linha de nitrogênio, sonda de temperatura e banho de re-
- 20 frigeração. Purgar com nitrogênio e adicionar 35,0 ml de diisopropilamina e 70 ml de THF. Agitar e arrefecer até +5,3 C usando um banho de água gelada. Adicionar 100 ml de nBuLi (2,5 M em hex) durante 30 minutos. Remover o banho frio e agitar a mistura.

- Frasco 2: Criar um frasco de 1L a 4N com um agitador mecâni-
- 25 co, linha de nitrogênio, banho de refrigeração e sonda de temperatura. Purgar com nitrogênio e a seguir adicionar 36,91 g de 1 - (4-benzilóxi-fenil)-2-fenil-etanona oxima e 300 mL de THF. Agitar. Resfriar até -8.8C usando um banho de acetona com gelo seco e adicionar uma solução de LDA preparada acima (frasco 1) durante 7 minutos.

- 30 Frasco 3: Criação de um frasco de 1L a 4N com um agitador mecânico, linha de nitrogênio, banho de refrigeração e sonda de temperatura. Purgar com nitrogênio e a seguir adicionar 20,0 ml de dimetil éster de

ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico e 80 mL de THF. Agitar. Transferência da solução fria do frasco 2 para o frasco 3 durante 8 minutos. Enxaguar o frasco 2 com 25 ml de THF.

- Frasco 2: adicionar 100 ml de água e 100 ml de NH_4Cl aquoso
- 5 saturado a um frasco de 1L vazio a 4N. Agitar. Transferência da mistura de reação para uma solução extinta. Enxaguar o frasco de reação com 25 ml de THF. Mistura turva de duas fases. Acidificar até o pH 5 com 31,2 mL de MsOH . Exotérmico. Transferir a mistura para um funil separador com 2 x 100 mL de EtOAc . Misturar bem e deixar repousar a seguir. Separar a camada
- 10 aquosa. Lavar a camada orgânica com 2 x 200 ml de água. Transferência da camada orgânica para um frasco de 2L a 4N e enxaguar com 50 mL de EtOAc . Ajustar o frasco com um agitador mecânico, manto de aquecimento, controlador de temperatura J-Kem, ainda condensador de retirada e refluxo. Aquecer a mistura com agitação. Reunir um total de cerca de 485 ml de des-
- 15 tilado. Diluir a mistura com 500 mL de EtOAc e deixar arrefecer a rt. Deixar a mistura repousar durante a noite. Algum material cristaliza nas paredes do frasco. Agitar e começar aquecimento. Adicionado 0,75 ml de MsOH . Aquecer a mistura a 75°C. Refluxo. Aquecer durante 1 hora e 30 minutos. Parar o aquecimento e resfriar até 25°C. Transferir para um funil separador. Lavar o
- 20 frasco com 50 ml de EtOAc e a seguir 200 ml de água. Transferência de ambas as lavagens para o funil separador. Misturar bem e deixar repousar. Adicionar 6,12 g de Na_2CO_3 sólido e agitar algumas vezes até ser dissolvido – eliminar cuidadosamente CO_2 . Remover a camada aquosa e a seguir adicionar outros 200 ml de água para a camada orgânica. Misture bem e deixar
- 25 repousar a seguir. Adicionar 6,18 g de Na_2CO_3 e agitar até dissolução (alguns sem gases). Deixar repousar. Remover aquosa. Filtrar a camada orgânica através de Celite. Lavar o funil separador com 50 mL de EtOAc e lavar através do filtro. Lavar a torta de Celite com outros 50 ml de EtOAc . Combinar os filtrados. Transferência de volta para o frasco de 2L a 4N. Lavar com
- 30 50 mL de EtOAc . Agitar a solução e aquecer até o refluxo. Destilar e recolher cerca de 650 ml de destilado. Adicionar 230 ml de IPA para o pote e começar a destilação de novo. Recolher cerca de 150 ml de destilado. Destilar

- outros cerca de 150 ml de destilado. Diluir o pote com 250 ml do IPA. Adicionar 250 ml de heptano para o pote mais de 5 min. usando um funil de adição. Solução laranja, clara. Deixe arrefecer à temperatura ambiente com agitação. Adicionar ~ 10 mg de sementes cristais. Sólidos precipitam. Agitar 20 min. e a seguir deixar repousar durante 2 dias. Filtrar o sólido. Lavar sólidos com 300 mL de 1:1 IPA: heptano e a seguir 300 mL de heptano. Ponha sólidos em uma placa de vidro. – sólidos laranja claros. Ponha sólidos no forno a vácuo em 45°C. Puro = 37,73 g.

Exemplo 147B

- Este exemplo ilustra a preparação de metil éster de ácido 1-[3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, um dos isoxazóis protegidos da estrutura 6.

- Metil éster de ácido 1 - [5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 142, é dissolvido em tolueno (1000 mL) e ácido paratoluenossulfônico (1,10 g, 6,38 mmols, 0,014 equiv) é adicionado. A reação é aquecida a refluxo por cerca de 1,5 h usando uma armadilha Dean-Stark para remover água. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a reação é filtrada e concentrada para dar um sólido amarelo. O resíduo é fluidizado em álcool isopropílico (405mL), e a pasta fluida é aquecida até 75 °C para dar uma solução clara. Heptano (270 ml) é adicionado enquanto mantendo a temperatura em cerca de 76 °C. A solução é deixada esfriar até 25 °C a 10 °C/ hora e agitar durante o fim de semana. A pasta fluida é filtrada, e a torta de filtro é lavada com heptanos e seca ao puxar ar através dela para dar o composto do título metil éster de ácido 1 - [3 - (4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il] -- ciclopropanocarboxílico; Microanálise encontrada: C-71,97%; H-5,33%; N-4,05%. Teoria: C-72,19%; H-5,48%; N 4,01%.

Exemplo 147C

- Etil éster de ácido 1-[3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico

O composto do título é preparado utilizando o procedimento experimental descrito no Exemplo 147B exceto dietil éster de ácido ciclopropano-

no-1 ,1-dicarboxílico é usado em vez de dimetil éster de ácido ciclopropano-1 ,1-dicarboxílico no Exemplo 147A. O intermédio servindo como material de partida para o Exemplo 147B é, portanto, etil éster de ácido 1 - [5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-4 ,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico em vez de metil éster de ácido 1 - [5-hidróxi-3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-4 ,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

Ilustração da Desidratação do 5-Hidroxiisoxazol como descrito pela Estrutura 5, em um isoxazol de Fórmula I, (isto é, um Produto Final)

Exemplo 148

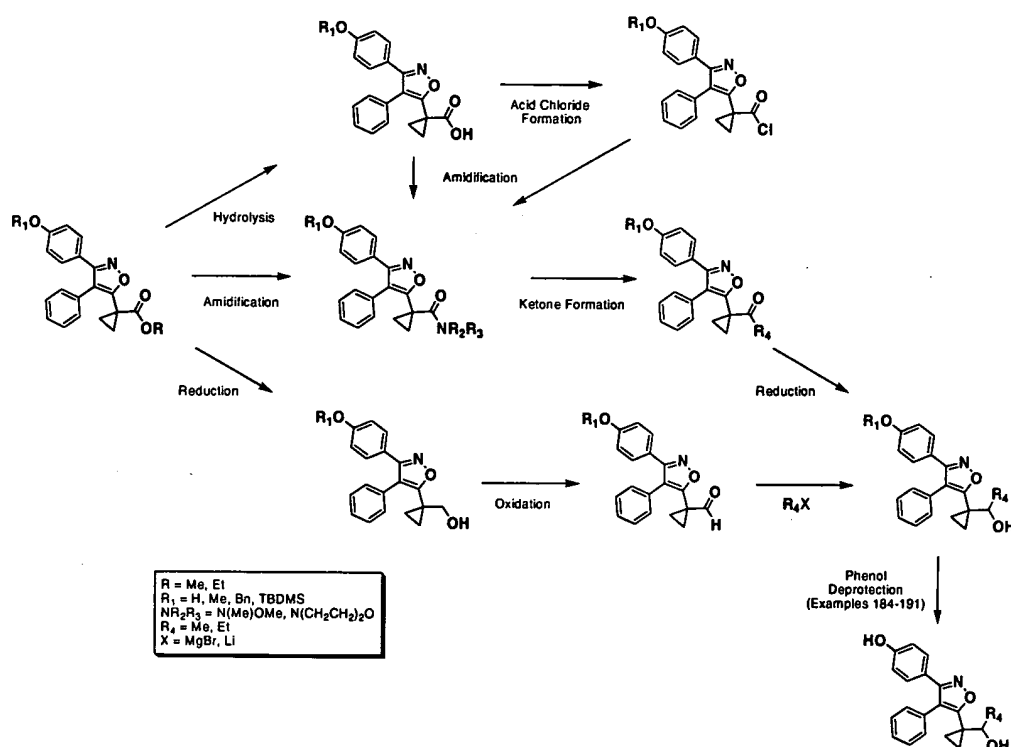
Este exemplo ilustra a preparação de etil éster de ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, um dos produtos finais da Formula I.

Uma solução de etil éster de ácido 1 - [5-hidróxi-3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-4 ,5-dihidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 140 , (26,89 g) em tolueno (200 ml) é tratado com ácido tósico (13,92 g) e aquecido a 100 ° C durante a noite. A reação é resfriada até a temperatura ambiente, lavar com água e salmoura, secar sobre Na₂SO₄, e evaporar. Cromatografia instantânea de sílica gel (300 g RediSep coluna eluídos com um gradiente de 0 a 50% acetato de etila em hexanos) prevê o composto do título.

Ilustração da Desproteção Opcional e das Reações de funcionalização da Etapa E, a partir do esugma de reação I

Os exemplos 133 até 147 ilustram a preparação de um dos isoxazóis como descrito pela estrutura 6 no esquema I, em que A é representado por um éster. Como mostrado no esquema IV abaixo, este éster pode ser convertido em grupo alquila inferior substituído com uma função hidroxila por vários caminhos alternativos. O exemplos 149 a 178 descrevem como tais reações podem ser realizadas.

Scheme IV. General Pathway of Ester Intermediates to Alcohol Compounds (Examples 149-178)



Legenda: esquema geral iv. caminho geral dos intermediários de éster até os compostos de álcool (exemplos 149 – 178)/hidrólise/amidificação/redução/formação de cloreto de ácido/formação de cetona/redução/oxidação/desproteção com fenol/exemplos

- 5 A) Conversão do Éster de Ciclopropila ou porção de ácido livre (A') em um álcool, cloreto de ácido, amida, ácido livre. etc.

Exemplo 149

- 10 Este Exemplo ilustra a conversão de metil éster de ácido 1-[3-(4-benzilóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico em ácido 1-[3-(4-benzilóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (isto é, A' da Estrutura 6, esquema I é convertido de um éster em um ácido)

Exemplo 149A:

- 15 Criação de um frasco de fundo redondo de 250 ml com uma barra de agitação e adicionar 10,04 g de metil éster de ácido 1 - [3 - (4-benzilóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido, tal como descrito no Exemplo 146, e de 50 mL de THF. A reação é agitada. Adicionar 3,02 g de LiOH: H₂O dez e 50 mL de água para proporcionar uma solução turva. A reação é aquecida a 64°C e agitada durante 1

hora e 50 minutos. A mistura de reação resfriada é acidificada com 24 ml de HCl a 3N. A solução é transferida para um funil separador com 100 ml de EtOAc e as camadas separadas. A camada orgânica é lavada com 2 x 25 ml de água, seca sobre MgSO₄, filtrada sobre Celite e concentrada sob evaporação rotativa para prover um sólido esbranquiçado. Alternativamente, esta transformação química pode ser efetuada através de hidróxido de sódio, em lugar de monohidrato hidróxido de lítio.

Exemplo 150

Este Exemplo ilustra a conversão de metil éster de ácido 1-[3-(4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico em {1-[3-(4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona (isto é, A' da Estrutura 6, esquema I é convertido de um éster em uma amida).

Uma solução de morfolina (0,615 mL) em TF (8,5 ml) é resfriada a 0 ° C em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos sob nitrogênio. A esta solução é adicionado MeMgBr (2,1 mL, 3.0M, em éter). Após a conclusão da adição, uma mistura é agitada por 15 minutos. A mistura é amarela ou em forma de goma. Uma solução de metil éster de ácido 1 - [3 - (4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 146, (1 g) em THF (4,5 ml) é adicionado por meio de funil de adição. A mistura começa a clarear e vira laranja mediante a adição de éster. Permitir aquecer a si próprio (mais de 35 minutos). Resfriar a mistura de reação de volta para baixo a 0 ° C e têmpera com NH₄Cl aquoso saturado. Diluir com EtOAC e camadas separado. Lavar as camadas orgânicas com adicional NH₄Cl, a seguir salmoura. Secar a camada orgânica (MgSO₄), filtrar através de uma almofada de gel de sílica e concentrar no vácuo. Isolar a amida desejada como uma espuma branca.

Exemplo 151

Este exemplo ilustra a conversão de metil éster de ácido 1-[3-(4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, ou do ácido livre, em metóxi-metil-amida de ácido 1-[3-(4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (isto é, A' da Estrutura 6, esquema I é convertido de um éster em uma amida).

Exemplo 151A

Criação de um tubo de reação seco no forno de 25 ml com uma barra de agitação e purgado bem com nitrogênio. Adicionar 247 mg de N, cloridrato de P-dimetilhidroxilamina e 2,5 ml de THF. Agitar a suspensão

5 branca e esfriar em um banho a -40°C. Adicionar 2,55 ml de solução de FMgCl (2,0 M em THF) durante 10 min. Suspensão esbranquiçada. Agitar a frio 25 min. e a seguir adicionar 503 mg de metil éster de ácido 1 - [3 - (4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (que pode ser

10 produzido como no Exemplo 146) dissolvido em 2,0 ml de THF. Algum gás de evolução. Solução amarelo-clara transparente se forma dentro de 2 min. Agitar e deixar aquecer até a rt. Após 1 hora e 20 minutos, extinguir com 3 ml de NH₄Cl + 3 ml de água. Transferir para um funil separador com 20 mL de EtOAc. Separar as camadas. Lavar a camada orgânica com 10 ml de água. Secar a camada orgânica sobre MgSO₄. Filtrar e a seguir concentrar

15 para um óleo laranja. Bombear em uma bomba mecânica durante uma hora.

Alternativamente, o brometo de metil magnésio (3M em éter de dietila) pode ser usado em vez da solução de FMgCl.

Exemplo 151B

Carregar um frasco de 20 mL com uma barra de agitação, 241

20 mg de ácido 1 - [3 - (4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (que pode ser produzido como no Exemplo 149), 66 mg de cloridrato de N, O-dimetilhidroxilamina e 3,5 ml de EtOAc. Agitar. Suspensão esbranquiçada. Adicionar 204 µL NEt₃. Solução turva. Adicionar 0,770 ml de anidrido de ácido 2-propanofosfônico (50% em peso EtOAc).

25 Agitar durante uma noite. Transferir para um funil separador com 10 mL de EtOAc e adicionar 10 ml de água. Misture bem e a seguir separe as camadas. Lavar a camada orgânica com 2 x 10 ml de água. Secar a camada orgânica sobre MgSO₄, filtrar e concentrar no Rotavap a um óleo amarelado turvo. Alternativamente, esta transformação pode ser realizada no diclorometano no lugar de acetato de etila.

30

Exemplo 152

Este exemplo ilustra a conversão do ácido 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-

4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico em cloreto de 1-[3-(4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbonila (isto é, A' da Estrutura 6, esquema I é convertido de um éster em um cloreto de ácido).

Para uma mistura de ácido 1 - [3 - (4-hidróxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 190 ou 191, (1,2 g, 3,6 mmols) em 40 ml de diclorometano anidro é adicionado DMF anidro (4 gotas, cat.), seguido por 0,38 ml de cloreto de oxalila (0,55 g, 4,3 mmols). A mistura de reação é agitada em temperatura ambiente durante 18 horas e a seguir evaporada a fim de permitir um sólido amarelo espumoso, que é seco para fornecer o composto do título.

Exemplo 153

Este exemplo ilustra a conversão de metil éster de ácido 1-[3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico em {1-[3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona (isto é, A' da Estrutura 6, o esquema I é convertido de um éster em uma amida).

Exemplo 153 A:

A uma solução em agitação composta de morfolina (22 g, 249 mmols) em 710 mL de tetrahidrofurano a 0 ° C sob uma corrente de nitrogênio são adicionados 160 ml de uma solução de brometo de metil magnésio a 1.4M (27 g, 224 mmols) 75% de tolueno em THF. A mistura turva amarelo pálida é agitada durante 20 minutos a 0 ° C, e uma solução de metil éster de ácido 1 - [3 - (4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 147B (29 g, 83 mmols) em tetrahidrofurano (180 ml) é adicionado rendendo uma solução amarelo clara. O banho de água gelada é removido e a mistura de reação é permitida aquecer até a temperatura ambiente durante uma hora. A mistura de reação é extinta com cloreto de amônio aquoso saturado (150 ml) e a mistura bifásica é agitada durante a noite. A agitação bifásica em agitação é diluída com acetato de etila (300 mL) e as camadas são separadas. A fase aquosa é extraída com acetato de etila fresco (300 mL) e as fases orgânicas combinadas são

lavadas com cloreto de amônio aquoso saturado (200 ml), água (200 ml), e solução de salmoura (200 ml), são secas sobre sulfato de sódio anidro e filtradas através de um plugue de sílica. O filtrado é concentrado no vácuo e o concentrado é redissolvido em diclorometano e reconcentrado no vácuo para
5 render espuma amarela como o composto do título.

As seguintes condições são opcionalmente substituídas pelo procedimento anterior:

1) a 0 ° C, durante 2 horas e a seguir em temperatura ambiente por 18 horas com 6 equivalente de morfolina e 5,5 equivalentes molares do
10 brometo de metilmagnésio. O composto do título pode ser purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, 60% de acetato de etila em hexano.);

2) a 0 ° C durante 15 minutos e a seguir em temperatura ambiente por 18 horas com 5 equivalentes molares da morfolina e 4,5 equivalentes molares do brometo de metilmagnésio;

15 3.) em 0-5 ° C durante 15 minutos e a seguir em temperatura ambiente por 1 hora;

4.) a 0 ° C durante 15 minutos e a seguir em temperatura ambiente por 2,25 horas;

20 5.) 4.) a 0 ° C durante 15 minutos e a seguir em temperatura ambiente por 45 minutos.

Exemplo 153B:

À solução de metil éster de ácido 1-[3-(4-metóxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, a qual pode ser produzida como no Exemplo 147B (1.0 g, 2.9 mmols) em 20 mL de tolueno anidro é adicionado
25 0,27 mL de morfolina (0.27 g, 1.1 mmol). A mistura de reação é aquecida ao refluxo por 18 horas. As análises por TLC indicaram que nenhuma reação ocorreu com nenhuma evidência de clivagem do anel de ciclopropano. Um adicional de 0.97 mL de morfolina (0.97 g, 3.9 mmols) é adicionado, seguido por carbonato de potássio (2.0 g, 14 mmols) e a seguir a mistura de reação é
30 aquecida ao refluxo por 3 dias. As análises por TLC indicaram que o composto do título tinha se formado. O material de partida, no entanto, está na sua maioria presente.

Exemplo 154

Esse Exemplo ilustra a conversão do cloreto de 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbonila em {1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é convertida de um cloreto de ácido em uma amida).

A uma mistura de 16 mL de acetato de etila e 8 mL de água, adiciona-se carbonato de sódio (2,0 g, 18 mmols), seguido de morfolina (0,84 g, 9,6 mmols). A mistura da reação é resfriada a 0°C e, a seguir, uma solução de cloreto de 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbonila, que pode ser produzida como no Exemplo 152, (3,0 g, 8,8 mmols) em uma mistura de 16 mL de acetato de etila e 16 mL de diclorometano (para aumentar a solubilidade), é adicionada à mistura da reação. A mistura da reação é agitada a 0°C durante 2 horas e, a seguir, à temperatura ambiente durante 18 horas. Forma-se um precipitado branco. A mistura da reação é filtrada para remover o sólido. O filtrado é diluído com 250 mL de acetato de etila e, a seguir, a camada orgânica é lavada com cloreto de amônio saturado (3 x 50 mL), seguido de salmoura (50 mL). A camada orgânica é separada, secada (sulfato de sódio), filtrada e, a seguir, o filtrado é evaporado para produzir um sólido bruto esbranquiçado. A purificação por cromatografia instantânea (sílica gel, 60-80% de acetato de etila em hexano) produz o composto do título na forma de um sólido branco.

Exemplo 155

Esse Exemplo ilustra a conversão do metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico em (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um éster em um álcool).

A uma solução de agitação compreendida de metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 143 ou 144, (29,92 g) em diclorometano (200 mL) a -78°C sob uma atmosfera de argônio, adiciona-se a solução de hidreto de alumínio diisobutílica (1,0 M em

hexanos) através de uma seringa. A mistura da reação é agitada à medida que é gradualmente aquecida a 10 °C durante a noite. A mistura da reação de agitação é resfriada com um banho de água com gelo e interrompida cuidadosamente com a adição lenta de metanol (~50 mL). Dentro de cinco minutos após a adição de metanol, forma-se um precipitado branco espesso. A seguir, a mistura da reação é despejada em uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (250 mL). O diclorometano é adicionado para diluir a mistura bifásica, e os insolúveis são removidos por filtração a vácuo. As camadas são separadas, e a camada de diclorometano é secada sobre sulfato de magnésio anidro. A solução secada, filtrada é concentrada sob pressão reduzida em um óleo, que solidificou sob alto vácuo para produzir o composto do título; MS (APCI+) 422 (MH+).

Exemplo 156

Esse Exemplo ilustra a conversão do etil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico em 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um éster em um álcool).

Exemplo 156A

A uma solução fria (-78 °C) de etil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropano carboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 145 (20 g, 43 mmols) em 200 mL de diclorometano anidro são adicionados 91 mL de 1M de solução de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) (13 g, 91 mmols) em hexanos. Após completar a adição, a mistura da reação é aquecida a temperatura ambiente por si própria e, a seguir, agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. Adiciona-se metanol (50 mL) à mistura da reação resfriada com gelo (0 °C). Adiciona-se bicarbonato de sódio saturado (200 mL), seguido da adição de 1 M de sal de Rochelle (tartarato sódico de potássio tetraidratado) e diclorometano. A camada orgânica é separada, secada (sulfato de magnésio), filtrada e, a seguir, o filtrado é concentrado para fornecer 18,01 g de um óleo amarelo, que é solidificado em um sólido céreo na forma do composto do título.

Alternativamente, a reação é executada a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ empregando as condições de reação acima ou em THF a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ utilizando uma solução 1 M de DIBAL-H em THF. Além disso, o composto do título pode ser purificado por cromatografia instantânea em sílica gel com 20-30% de acetato de etila em hexano como eluente.

Exemplo 156B

A uma solução depurada com N_2 a $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ de etil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 145, (20,0 g) em 300 mL de THF, adiciona-se hidreto de alumínio e lítio (1,0 M em THF, 86,3 mL) durante 15 minutos. Depois de 1 hora, adiciona-se 0 mL de NH_4Cl saturado em gotas, seguido de 50 mL de água e 100 mL de acetato de etila. Após agitação durante 30 minutos, os sólidos são filtrados, e a solução resultante é lavada com água e com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e evaporada para produzir o composto do título em rendimento quase quantitativo, sem purificação adicional.

Exemplo 157

Esse Exemplo ilustra a conversão do metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico em (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um éster em uma amida).

Exemplo 157 A

Uma solução de morfolina (6,36 g) é depurada com N_2 e resfriada a uma temperatura interna de 0°C . Adiciona-se brometo de metil magnésio (1,4 M em 75% de tolueno em THF, 46,9 mL). Depois de 15 minutos, uma solução de metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida conforme descrito no Exemplo 143 ou 144, (10,94 g) em 50 mL de THF, é adicionada. Após agitação durante 1 hora, a reação é interrompida com NH_4Cl saturado. A mistura da reação é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados são lavados com água e com salmoura, secados so-

bre Na₂SO₄, e evaporados para produzir o composto do título na forma de uma goma cor de laranja.

Exemplo 157 B

Uma solução de morfolina (1,16 g) é depurada com N₂ e resfriada a uma temperatura interna de 0°C. Adiciona-se brometo de etilmagnésio (1,0 M em MTBE, 12,0 mL) durante 2 minutos. Depois de 15 minutos, uma solução de metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 143 ou 144, (2,0 g) em 10 mL de THF, é adicionada durante 5 minutos. Após agitação durante 1,5 hora a 0 °C, a reação é considerada completa por LC/MS e utilizada diretamente sem isolamento.

Exemplo 158

Esse Exemplo ilustra a conversão do metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico em metoxi metil amida de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um éster em uma amida).

Exemplo 158A

A uma pasta fluída do metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 143 ou 144, (0,1 g) e de cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (43 mg) em tetraidrofurano (1 mL) a temperatura ambiente, adiciona-se uma solução de brometo de etil magnésio (0,9 mL de uma solução 1 M em tetraidrofurano). A mistura da reação é aquecida a 40°C durante a noite. A LCMS mostra a conversão no composto do título.

Exemplo 158B

O frasco da reação é depurado com N₂ antes de seu enchimento com cloridrato de hidroxilamina (43,4 g) e 435 mL de THF. A suspensão é resfriada a -24,9°C antes da adição de n-butil lítio (1,6 M em hexanos, 356 mL) durante 50 minutos. A mistura da reação é agitada por 35 minutos antes da adição de uma solução de metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser

produzida como no Exemplo 143 ou 144, (100 g) em 136 g de THF, durante cerca de 1 minuto. Interromper a reação depois de 50 minutos com 250 mL de NH_4Cl saturado e 250 mL de água. Depois de 10 minutos de agitação, a mistura é transferida para um funil separatório com 1 L de MTBE. Separar as camadas, lavar a fase orgânica com 2 x 250 mL de água e secar sobre MgSO_4 . Filtrar através de Celite e concentrar para produzir o composto do título na forma de óleo.

Exemplo 159

Esse Exemplo ilustra a conversão do etil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico em metoxi metilamida de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformado de um éster em uma amida).

A uma mistura fria ($-60\text{ }^\circ\text{C}$) de cloridrato de N,O-dimetil hidroxi-lamina (0,93 g, 9,5 mmols) em 5 mL de THF, são adicionados 7,60 mL de uma solução 2,5 M de n-butil lítio (1,2 g, 20 mmols) em hexanos. A mistura da reação torna-se uma fase. A mistura da reação é agitada durante 30 minutos, seguido de adição de uma solução de etil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 145, (0,88 g, 1,9 mmols) em 5 mL de THF. A mistura da reação é agitada a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 horas e, a seguir, a temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura da reação é resfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e, a seguir, interrompida com cloreto de amônio saturado (25 mL). A mistura da reação é aquecida a temperatura ambiente e, a seguir, diluída com 250 mL de acetato de etila. A camada aquosa é removida e, a seguir, a camada orgânica é lavada com cloreto de amônio adicional, seguido de salmoura (25 mL). A fase orgânica é separada, secada (sulfato de sódio), filtrada, e, a seguir, o filtrado é evaporado para produzir um óleo, que é submetido a cromatografia instantânea (sílica gel, 20% de acetato de etila em hexano) para produzir 214 mg de um sólido viscoso incolor na forma de uma mistura. Nenhum produto desejado é isolado.

Exemplo 160

Esse Exemplo ilustra a conversão do metil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico em {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um éster em um álcool).

Exemplo 160A

A reação é executada em duas bateladas de 25 g de material inicial cada uma. Uma solução de metil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 147B, (25 g) em 200 mL de diclorometano sob atmosfera de N₂, é resfriada a -78 °C (gelo seco/acetona). O hidreto de alumínio diisobutila (150 mL, 1,0 M/hexanos) é adicionado e deixado para aquecer gradualmente à temperatura ambiente durante a noite, com agitação por 18 horas. A reação é resfriada a 0°C e interrompida cuidadosamente com 55 mL de metanol. A reação é agitada durante aproximadamente 30 minutos, resultando em na mistura da reação que se torna turva. A reação é diluída com bicarbonato de sódio saturado. À mistura da reação, adicionam-se tartarato sódico de potássio, água e mais diclorometano. As camadas são separadas, e a camada orgânica é secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. As duas bateladas são combinadas. O sólido amarelo pálido resultante é precipitado a partir de etanol-hexano. O filtrado é concentrado e purificado por cromatografia em coluna (0-25 % de acetato de etila/hexanos) para produzir um composto do título adicional.

Exemplo 160B

A uma solução de agitação compreendida de metil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 147B, (17,5 g) em tetraidrofurano (300 mL) resfriado a -10 °C com um banho de gelo-metanol, adiciona-se uma solução compreendida de 1,0 M de hidreto de alumínio e lítio em tetraidrofurano (100 mL) durante 5 minutos. A solução transparente transforma-se em uma solução amarelo pálida clara. A mistura da reação é agitada no frio durante 30 minutos. O banho de gelo-metanol é resfriado a -25 °C com a adi-

ção de certa quantidade de gelo seco, e a mistura da reação de agitação é lentamente interrompida pela adição seqüencial de cloreto de amônio aquoso saturado (50 mL, depois da qual o banho de gelo-metanol-gelo seco é substituído por um banho de água com gelo para derreter a mistura da reação congelada), água (50 mL), e acetato de etila (100 mL). A mistura de agitação é deixada para aquecer a temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação é diluída com acetato de etila (100 mL) e filtrada a vácuo para remover os sais de alumínio. As camadas são separadas, e a fase aquosa é extraída com uma porção fresca de acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas e são lavadas com solução de salmoura e secadas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas sob pressão reduzida para produzir um óleo amarelo viscoso. O produto é reconstituído em clorofórmio e novamente concentrado sob pressão reduzida e submetido a alto vácuo doméstico para produzir o composto do título MS (APCI+) 322 (MH+).

Alternativamente, a temperatura interna da mistura da reação é monitorada no estágio de adição de hidreto de alumínio e lítio e mantida abaixo de $-1,5^{\circ}\text{C}$. Além disso, o sulfato de sódio anidro é utilizado como agente secante em lugar do sulfato de magnésio anidro.

Exemplo 161

Esse Exemplo ilustra a conversão do etil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico em {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um éster em um álcool).

Uma solução de etil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 147C (20,0 g) em 300 mL de THF, é depurada com N_2 e resfriada a -5°C . Adiciona-se hidreto de alumínio e lítio (1,0 M em THF, 110,1 mL) durante 15 minutos. Depois de 1 hora, adiciona-se cuidadosamente NH_4Cl saturado (no total de 50 mL), seguido de 50 mL água e 100 mL de acetato de etila. Deixar agitar a temperatura ambiente durante a noite, quando então o sólido é filtrado e lavado com 100 mL de água e 100 mL de acetato de etila. As camadas são separadas, e a fase orgânica é lavada com salmoura e se-

cada sobre Na₂SO₄. A solução é concentrada e purificada por cromatografia instantânea em sílica gel (300 g de coluna Redi-Sep, 0 a 75% de acetato de etila em hexanos) para produzir composto do título sólido após trituração com hexanos.

5 B) Conversão da Porção Ciclopropila Amida (A') em uma Cetona

Exemplo 162

Esse Exemplo ilustra a conversão da metoxi metil amida de ácido
do 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-
ciclopropanocarboxílico em 1-(1-{3-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-
10 fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de uma amida em uma cetona).

Uma solução de metoxi-metil-amida de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-
dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que po-
de ser produzida como no Exemplo 159, (100,75 g) em tetraidrofurano (800
15 mL), é resfriada a 0 °C, e uma solução de brometo de metil magnésio (448
mL de uma solução de 1,4 M em tolueno/tetraidrofurano) é adicionada en-
quanto a temperatura é mantida abaixo de 10°C, e a adição levou 55 minu-
tos para ser completa. A mistura da reação é agitada a temperatura ambien-
te durante a noite. No dia seguinte, a mistura da reação é resfriada a 0°C, e
20 adiciona-se lentamente cloreto de amônio saturado até cessar o borbulha-
mento (aproximadamente 60 mL), forma-se um sólido branco viscoso, adi-
ciona-se água (aproximadamente 20 mL), e forma-se um sólido branco adi-
cional. A solução é decantada do sólido viscoso, e o sólido é bem lavado
com acetato de etila. As fases orgânicas são combinadas, secadas, e con-
25 centradas para produzir um sólido branco. O sólido é purificado por cromatografia instantânea em um Biotage Horizon System, utilizando um gradiente de 0 a 25% de acetato de etila/hexano para produzir o composto do título.

Alternativamente, uma solução de 3 M de brometo de metil magnésio em éter é utilizada em lugar da solução 1,4 M de brometo de metil
30 magnésio em tolueno/tetraidrofurano.

Exemplo 163

Esse Exemplo ilustra a conversão da (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-

silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona em 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de uma amida em uma cetona).

5 Exemplo 163A

A uma solução fria (-10 °C) de (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona, que pode ser produzida como no Exemplo 157 (21 g, 42 mmols) em 200 mL de THF anidro, são adicionados 200 mL de uma solução 1,40 M de brometo de metil magnésio (33 g, 280 mmols) em 75:25 de tolueno:THF durante 30 minutos. A mistura da reação é deixada para aquecer por si própria e, a seguir, agitada durante 18 horas. A mistura da reação é interrompida com cloreto de amônio saturado (100 mL). A mistura da reação é diluída com acetato de etila (500 mL), e, a seguir, a camada aquosa é removida. A camada orgânica é lavada com outra porção de cloreto de amônio saturado (100 mL), seguido de salmoura (100 mL). A camada orgânica é separada, secada (sulfato de sódio), filtrada, e, a seguir, o filtrado é evaporado para formar um óleo. A purificação por cromatografia em coluna (sílica gel, 70-230 mechas; 20% de acetato de etila em hexano) fornece, após secagem, um óleo verde claro, que é solidificado em um sólido branco após permanecer em temperatura ambiente. As frações impuras são combinadas e recromatografadas conforme acima para fornecer um produto adicional na forma de um sólido branco.

Alternativamente, a reação é aquecida em refluxo por três dias com 6,0 equivalentes molares de brometo de metil magnésio (reagente de Grignard), em temperatura ambiente com 8,0 equivalentes molares de reagente de Grignard, ou a 0 °C com 3,0 equivalentes molares de reagente de Grignard. O composto do título é purificado por cromatografia instantânea ou por gravidade em sílica gel utilizando 5% de acetato de etila em hexano ou 5-15% de acetato de etila em hexano como eluentes. Além disso, o composto do título é purificado mediante trituração da mistura da reação com uma mistura de éter e hexano, filtragem de uma impureza insolúvel, seguida de cromatografia instantânea em sílica gel, utilizando 1-15% de acetato de etila

em hexano como eluente. Além disso, a mistura da reação pode ser interrompida com 1 M de HCl e, a seguir, lavada com bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica é removida, secada (sulfato de sódio), filtrada, e, a seguir, o filtrado é evaporado para fornecer um resíduo, que é purificado por

5 cromatografia instantânea em sílica gel, utilizando 0-100% de acetato de etila em hexano como eluente.

Exemplo 163B:

A uma solução fria (-10 °C) de (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona, que

10 pode ser produzida como no Exemplo 157, (0,50 g, 0,99 mmols) em 3 mL de THF anidro, são adicionados 3,8 mL de uma solução 1,60 molar de metil lítio (0,13 g, 6,0 mmols) em éter dietílico. A mistura da reação é agitada a -10 °C por 2 horas e, a seguir, a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura da reação é resfriada a 10 °C e, a seguir, interrompida com cloreto de amônio

15 saturado (30 mL). A mistura da reação é diluída com acetato de etila (250 mL), e, a seguir, a camada aquosa é removida. Um precipitado forma-se na camada orgânica e é filtrado para produzir 159 mg de um sólido amarelo desconhecido. O filtrado orgânico é lavado com outra porção de cloreto de amônio saturado (50 mL), seguido de salmoura (100 mL). A camada orgânica

20 é separada, secada (sulfato de sódio), filtrada, e, a seguir, o filtrado é removido para fornecer um óleo castanho amarelado escuro bruto na forma do composto do título.

Exemplo 164

Esse Exemplo ilustra a conversão da {1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona em 1-{1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de uma amida em uma cetona).

25

A uma solução fria (0 °C) de {1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona, que pode ser produzida como no Exemplo 154 ou 186, (0,50 g, 1,3 mmols) em 5 mL de THF anidro, são adicionados 2,6 mL de brometo de etil magnésio (0,32 g, 2,7 mmols, 1,0 M em 70:30 de tolueno-THF). A mistura da reação é agitada a 0°C por 2 ho-

30

ras e, a seguir, a temperatura ambiente por 18 horas. O cloreto de amônio saturado (50 mL) é adicionado, a seguir, a mistura da reação é diluída com 200 mL de acetato de etila. A camada aquosa é removida e, a seguir, a camada orgânica é lavada com cloreto de amônio adicional (50 mL), seguido de salmoura (50 mL). A camada orgânica é secada (sulfato de sódio), filtrada e, a seguir, o filtrado é evaporado para fornecer um óleo, que é submetido a cromatografia instantânea (sílica gel, 20% de acetato de etila em hexano) para produzir, após secagem, um sólido espumoso branco na forma do composto do título.

10 Alternativamente, o procedimento anterior emprega 4,3 equivalentes molares de metil lítio ou é aquecido em refluxo por 3 horas.

Exemplo 165

Esse Exemplo ilustra a conversão da metoxi-metil-amida de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico em 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propano-1-ona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de uma amida em uma cetona).

Uma solução de metoxi-metil-amida de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 159, (53 g) em tetraidrofurano (700 mL), é resfriada a 0°C e, a seguir, uma solução de brometo de etil magnésio (111 mL de uma solução 3 M de éter dietílico) é adicionada, enquanto a temperatura é mantida abaixo de 5°C, e a adição levou 25 minutos para ser completa. A mistura da reação é deixada para aquecer a temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte, a mistura da reação é resfriada a 0 °C e interrompida pela adição de cloreto de amônio aquoso saturado. A camada orgânica é separada e a fase aquosa é re-extraída com acetato de etila adicional. Os extratos combinados são secados e concentrados para produzir um óleo amarelo, que é solidificado para fornecer um sólido de cor creme por concentração a partir de éter/hexano e, a seguir, pentano. A cromatografia por filtração rápida através de um tampão de sílica produziu o composto do título na forma de um sólido branco.

Exemplo 166

Esse Exemplo ilustra a conversão da (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona em 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de uma amida em uma cetona).

Exemplo 166A

A uma solução de (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona, que pode ser produzida como no Exemplo 157, (18,0 g) em 25 mL de THF a -10°C sob um fluxo de nitrogênio, adiciona-se brometo de etil magnésio (1,0 M em THF, 259 mL). A mistura da reação é deixada para aquecer a temperatura ambiente e agitada durante 12 dias. A mistura da reação é resfriada em um banho de gelo e interrompida com NH_4Cl saturado. As camadas são separadas, e a fase orgânica é secada sobre Na_2SO_4 . A evaporação e a cromatografia instantânea em sílica gel (cartucho 400 g de Analogix, 100% de hexanos a 30% de acetato de etila em hexanos sobre 1800 mL) fornecem o composto do título na forma de um óleo amarelo.

Alternativamente, o cloreto de lítio (1 equivalente molar) é adicionado à mistura da reação.

Exemplo 166B

Uma solução de (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona, que pode ser produzida como no Exemplo 157, (400 mg) em 10 mL de THF, é depurada com N_2 e resfriada a -78°C . Adiciona-se etil lítio (0,5 M em 90:10 de benzeno:ciclohexano, 2,38 mL). Depois de 6 horas a -78°C , a reação é deixada para aquecer a temperatura ambiente durante a noite.

Exemplo 167

Esse Exemplo ilustra a conversão da 1-[3-(4-benziloxy-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona em 1-{1-[3-(4-benziloxy-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de uma amida em uma cetona).

Exemplo 167A

Um frasco de fundo redondo de 3 gargalos de 500 mL é equipado com um condensador de refluxo e um funil de adição. A uma solução de {1-[3-(4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-

5 metanona, que pode ser produzida como no Exemplo 150, (19,7 g), em THF (205 mL) à temperatura ambiente, adiciona-se brometo de metil magnésio (55 mL, 3,0 M de solução em éter dietílico) lentamente pelo funil de adição. A solução de cor laranja resultante é aquecida a 40°C durante 18 horas. A mistura da reação é resfriada a 0°C, e o NH₄Cl aquoso saturado (100 mL) é

10 lentamente adicionado pelo funil de adição. (Nota: observar a evolução do gás e a elevação da temperatura a 22°C). A suspensão amarela resultante é deixada para agitar durante 2 horas. As camadas são separadas, e a camada aquosa é extraída com acetato de etila adicional. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas através

15 de tampão de sílica e concentradas sob pressão reduzida. O composto do título é isolado na forma de espuma de cor amarelo clara sem purificação adicional; MS (APCI+) 410 m/z (MH+).

Exemplo 167B

Uma solução de {1-[3-(4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona, que pode ser produzida como no Exem-

20 plo 150, (105 mg) em THF (1,2 mL), é resfriada a -78 °C e tratada com metil lítio (0,59 mL, 1,6 M éter dietílico). Deixar a mistura da reação aquecer à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura da reação é resfriada a 0°C e interrompida com NH₄Cl aquoso saturado. A camada aquosa é extraí-

25 da com acetato de etila (3x) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura. A camada orgânica é secada (MgSO₄), filtrada e concentrada. O resíduo resultante é purificado por cromatografia instantânea (0% a 40% de acetato de etila-hexanos). O composto do título é isolado na forma de um óleo amarelo claro; MS (APCI+) m/z 410 (MH+).

Exemplo 168

Esse Exemplo ilustra a conversão da metoxi-metila-amida de ácido 1-[3-(4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico em

1-{1-[3-(4-benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de uma amida em uma cetona).

A metoxi-metil-amida de ácido 1-[3-(4-Benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 151, dissolvida em THF, é agitada, e são adicionados 11,6 mL de 3M de MeMgBr ("brometo de metil magnésio") (em Et₂O) durante 10 minutos. A solução de cor laranja clara transparente é agitada durante 30 minutos. Adicionar 1,0 mL de NH₄Cl aquoso saturado em gotas durante 10 minutos. Adicionar 4 mL de NH₄Cl + 5 mL de água. Agitar vigorosamente. Diluir com 5,0 mL de água e 5,0 mL de NH₄Cl. Transferir a mistura para um funil separatório com 100 mL de metil terc-butil éter. Adicionar 20 mL de água e misturar bem. Separar as camadas. Lavar a camada orgânica com 50 mL de água. Secar sobre MgSO₄, filtrar através de Celite, concentrar no Rotavap. Óleo espesso amarelado e claro. Colocar sob alto vácuo por uma hora. Remover do vácuo. Deixar em repouso durante a noite. Sólidos céreos amarelados.

Alternativamente, uma solução 3,0 M de brometo de metil magnésio em éter dietílico pode ser substituída com uma solução 3,0 M de cloreto de metil magnésio em THF.

C) Conversão da Porção Álcool Ciclopropílico em uma Cetona (A') ou Aldeído

Exemplo 169

Esse Exemplo ilustra a conversão do 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanol em 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um álcool em uma cetona).

Uma solução de cloreto de oxalila (0,24 mL) em CH₂Cl₂ (10 mL) é resfriada a -78°C. O DMSO (0,39 mL) é adicionado lentamente, e a mistura resultante é mantida a -78°C durante 15 minutos. Uma solução de 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanol, que pode ser produzido como no Exemplo 178 (990 mg) em CH₂Cl₂ (12 mL), é então adicionada. Depois de 15 minutos, adiciona-se trietilamina (1,58

mL). O banho frio é removido, e a solução é aquecida a temperatura ambiente durante 2 horas. Adiciona-se salmoura, e as camadas são separadas. A camada aquosa é adicionalmente extraída com CH_2Cl_2 . As orgânicas combinadas são secadas (MgSO_4), filtradas e concentradas. O resíduo incolor resultante é purificado por cromatografia instantânea (0% a 40% de acetato de etila-hexanos) e produz o composto do título na forma de um óleo viscoso incolor; MS (APCI+) m/z 434 (MH^+).

Exemplo 170

Esse Exemplo ilustra a conversão do {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol em 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um álcool em um aldeído).

Exemplo 170A:

A uma solução de agitação compreendida de cloreto de oxalila (15,5 mL) em diclorometano (320 mL) a -78°C sob um fluxo de argônio, adiciona-se em gotas uma solução compreendida de dimetilsulfóxido (25 mL) em diclorometano (70 mL) durante 1 hora e 47 minutos em um frasco de fundo redondo de 1 L secado em forno, equipado com uma barra de agitação magnética e um funil de adição de 500 mL. A mistura da reação é agitada a -78°C durante 30 minutos. Uma solução amarelo transparente compreendida do substrato, o {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol, que pode ser produzido como no Exemplo 160, (50,07 g) em diclorometano (390 mL), é adicionada em gotas pelo funil de adição durante 50 minutos. A mistura da reação é agitada a -78°C durante duas horas, e adiciona-se trietilamina (103 mL) em gotas durante dez minutos. A mistura da reação de agitação sob um fluxo de argônio é deixada aquecer a temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação é tratada com água (250 mL), e as camadas são separadas. A fase aquosa é extraída com diclorometano (250 mL), e as fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio anidro e são concentradas sob pressão reduzida para produzir um semi-sólido de cor laranja-amarelo (60 g). O produto bruto é precipitado a partir de etanol-hexanos. O líquido mãe é decantado a partir do sólido re-

sultante. Os sólidos são lavados com hexanos (400 mL) após colheita por filtragem. Os sólidos são secados em forno a vácuo a temperatura ambiente durante cerca de uma hora para produzir o composto do título; (¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,41 (7 H, d, J = 3,3 Hz), 1,42 (2 H, s), 1,59 – 1,66 (8 H, m), 2,48 (11 H, dt, J = 3,7, 1,9 Hz), 3,30 (19 H, s), 3,73 (13 H, s), 6,87 – 6,94 (8 H, m), 7,13 – 7,20 (8 H, m), 7,22 – 7,29 (8 H, m), 7,34 – 7,38 (9 H, m), 7,38 (3 H, s), 8,82 (4 H, s).

Isolamento da segunda safra do composto do título:

O decantado do líquido mãe e o lavado dos hexanos são combinados e concentrados sob pressão reduzida em um óleo cor de laranja, que é dissolvido em diclorometano (20 mL) e purificado por cromatografia instantânea em sílica gel. A aplicação da solução de diclorometano ao óleo bruto e a eluição através de cartucho de sílica de 330 g de Analogix de cromatografia instantânea com um gradiente (100% de hexanos para 35% de acetato de etila em 2001 mL, a seguir para 60% de acetato de etila em outros 2001 mL, a seguir para 80% de acetato de etila em 501 mL, com eluição contínua com 80% de acetato de etila para outros 501 mL) proporciona a separação do material desejado das impurezas importantes (por TLC). As frações contendo o material desejado são combinadas e concentradas sob pressão reduzida em um óleo que é precipitado do etanol-hexanos para produzir um sólido.

Isolamento da terceira safra do composto do título:

Uma terceira safra do composto do título é obtida por filtração a vácuo do líquido mãe deixado do isolamento da segunda safra.

25 Exemplo 170B:

A uma suspensão de 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (44,75 g) em 500 mL de CH₂Cl₂, adiciona-se o {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol, que pode ser produzido como no Exemplo 160, (21,2 g). Após agitação a temperatura ambiente durante 18 horas, adicionam-se 5% de uma solução de NaHCO₃. Adiciona-se NaHCO₃ sólido adicional até um pH 9. A mistura é extraída com CH₂Cl₂. Os extratos combinados são lavados com Na₂SO₃ saturado, água e

salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , e evaporados para produzir o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado.

Purificação

- O 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído bruto, que pode ser produzido como no Exemplo 170A ou B (aproximadamente 47 g), é precipitado a partir de etanol-hexanos. O líquido mãe é decantado, e o sólido é lavado com 400 mL de hexanos. O sólido é secado sob vácuo a temperatura ambiente até um peso constante. Coletar o composto do título na forma de sólido amarelo claro.

10 Exemplo 171

Esse Exemplo ilustra a conversão do 4-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol em 1-[3-(4-Hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um álcool em um aldeído).

- 15 A uma suspensão de 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-diidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (33,89 g, 79,91 mmol) em 400 mL de CH_2Cl_2 sob uma atmosfera de nitrogênio a temperatura ambiente, adiciona-se 4-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol, que pode ser produzido como nos Exemplos 184, 185, ou 206 (15,4 g, 49,94 mmol). Após agitação a
- 20 temperatura ambiente durante 5 horas, são acrescentados 7 g adicionais (16,5 mmol), e a reação é agitada durante a noite. Cerca de 200 mL de 5% de solução de NaHCO_3 são adicionados, e a mistura é extraída com CH_2Cl_2 . Os extratos combinados são lavados com Na_2SO_3 saturado, água e salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , evaporados e submetidos a cromatografia instan-
- 25 tânea (coluna de 40 g sílica gel eluindo com um gradiente de 100% de hexanos a 100% de acetato de etila) para produzir o composto do título.

Exemplo 172

- Esse Exemplo ilustra a conversão do (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol em 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarbaldeído (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um álcool em um aldeído).
- 30

Exemplo 172A:

Em um frasco de fundo redondo de 3 gargalos, adiciona-se cloreto de oxalila em 115 mL de CH_2Cl_2 . Resfriar a -78°C . Adicionar DMSO em 25 mL de CH_2Cl_2 em gotas por um funil de adição durante 15 minutos. Agitar a -78°C durante 30 minutos. Adicionar uma solução (turva) de (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol, que pode ser produzida como no Exemplo 155, em 140 mL de CH_2Cl_2 por um funil de adição durante 50 minutos. Agitar ~20 minutos e acrescentar trietilamina durante 10 minutos. Deixar aquecer gradualmente até a temperatura ambiente durante a noite. A TLC indica consumo completo do material de agitação (25% de EtOAc/hex). Diluir a reação turva com água. Separar as camadas. Extrair novamente em CH_2Cl_2 . Lavar os extratos orgânicos combinados (turvos) com salmoura, o que clareia a camada orgânica. Secar sobre MgSO_4 . Filtrar e concentrar até um óleo cor de laranja. Adicionar hexanos. A extração até secagem resulta em um óleo. Executar uma coluna curta para remover a cor laranja. (Sistema Biotage Horizon, coluna de 120 g de Analogix, equilibrada com 100% de hexanos, eluída com 15% de EtOAc/hex.)

As frações 1-3 contêm uma impureza não-polar insignificante. Combinar e concentrar até um óleo amarelo pálido, que é diluído com hexanos. Forma-se um sólido branco. Coletar por filtração para obter o composto do título.

O produto é solúvel em hexanos. Concentrar o filtrado até secagem e precipitar a partir dos hexanos. Coletar por filtração, lavando com hexanos frios mínimos para obter outra batelada do composto do título.

As frações 4-19 são combinadas e concentradas em um óleo que é diluído com hexanos, e uma vez iniciada a formação do sólido branco, é colocado no refrigerador. Coletar o sólido branco, enxaguar com mínimo de hexanos frios para produzir outra batelada do composto do título.

Combinar todos os filtrados, enxágües e concentrados até secagem. Titular com o mínimo de hexanos frios para produzir outra batelada do composto do título com filtração.

Concentrar o filtrado para obter um sólido amarelo viscoso.

Exemplo 172B:

A uma solução fria (0 °C) de (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol, que pode ser produzida como no Exemplo 155, (0,50 g, 1,2 mmols) em 20 mL de diclorometano anidro, são adicionados 200 mg de peneiras moleculares trituradas (4 Angstroms), 4-metilmorfolina-N-óxido (0,18 g, 1,5 mmols), seguidos de perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP) (0,07 g, 0,20 mmols). A mistura da reação é agitada a 0 °C durante 4 horas, após o que o material inicial é totalmente consumido na reação, conforme indicado por TLC. A mistura da reação é evaporada em 4 g de sílica gel e, a seguir, submetida a cromatografia instantânea (sílica gel, 20% de acetato de etila em hexano) para produzir um óleo incolor na forma do composto do título. O óleo solidifica-se em um sólido branco quando em repouso a temperatura ambiente durante 3 dias.

Alternativamente, a reação é executada a 0-10°C durante 4 horas, a 0°C durante 1 ou 2 horas ou a 24°C durante 2 horas. O produto é alternativamente purificado por filtragem da mistura da reação através de um leito de sílica gel, seguido de cromatografia instantânea em sílica gel com 0-25% de acetato de etila em hexano como eluente. Além disso, o produto pode ser purificado mediante filtragem da mistura da reação através de um tampão de sílica gel, seguido de cromatografia instantânea em sílica gel com diclorometano como eluente.

Exemplo 172C-(Baseado em: Krishnaveni, N. S.; Surendra, K.; Rao, K. R. Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 346-350.

A uma solução compreendida de α -ciclodextrina (2,5 g) em água (30 mL) a 60°C (em banho de vapor) sob ar, adiciona-se uma solução compreendida de (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol, que pode ser produzida como no Exemplo 155, (0,9 g) em metanol/acetona 1:1 v/v (2 mL). A suspensão é resfriada a 30°C, e adiciona-se N-bromossuccinimida (0,4 g). Acrescenta-se metanol adicional, e a mistura continua na forma de suspensão. A mistura da reação é agitada por uma hora a temperatura ambiente e é extraída com acetato de etila.

Exemplo 172D:

Uma solução de 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol (0,5 g), que pode ser produzido como no Exemplo 155, em 5 mL de CH_2Cl_2 , é adicionada através de uma seringa a uma suspensão do reagente Dess-Martin (0,8 g) em 5 mL de CH_2Cl_2 sob atmosfera de N_2 . A mistura da reação torna-se lentamente uma solução. Agitar à temperatura ambiente durante 5 horas, 45 minutos. A TLC indica que o material inicial é consumido (25% de EtOAc/hex). Adicionar NaHCO_3 saturado. Agitar ~5 minutos e separar as camadas. Lavar a camada orgânica com Na_2SO_3 saturado e com salmoura. Secar sobre MgSO_4 .

- 10 Concentrar e efetuar uma coluna (sistema Biotage Horizon, coluna de 40g Redi-Sep, equilibrar 100% de hexanos, eluir com 20% de EtOAc/hex).

Isolar um óleo que é precipitado 2X com CHCl_3 .

Produzir o composto do título na forma de óleo amarelo pálido.

15 Exemplo 172:- Purificação

- Uma solução de cor preta de 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarbaldeído bruto, que pode ser produzida por qualquer método acima, é concentrada a vácuo em um óleo escuro. Esse óleo é carregado em um cartucho de sílica instantâneo de 120-g de RediSep. O conector de saída é removido durante o carregamento, de modo que a coluna não pode ser executada em um coletor de fração Biotage. A coluna é lavada com acetato de etila, e o eluente é recebido em um grande béquer. A maior parte da cor escura é removida do produto com essa filtração em sílica. O eluente coletado é concentrado a vácuo para produzir 3,0 g de um óleo de cor castanha amarelada. Esse óleo é purificado por cromatografia instantânea em sílica (Biotage Horizon Chromatography station). O óleo, dissolvido em diclorometano (40 mL), é carregado em um cartucho de sílica instantânea de 120 g de RediSep. A coluna é eluída com um gradiente (0-5% de acetato de etila em hexanos em 1251 mL, seguido de 5-25% de aumento linear no acetato de etila sobre 1251 mL adicionais) para produzir um conjunto de frações contendo um único *spot* (TLC; sistema de solvente = 4:1 v/v hexanos-acetato de etila, $R_f = 0,46$). As frações são com-

binadas e concentradas a vácuo para produzir um óleo viscoso incolor claro. O produto é redissolvido em clorofórmio para precipitar qualquer acetato de etila residual. A concentração a vácuo produz o composto do título na forma de resíduo viscoso incolor claro.

5 Exemplo 173

Esse Exemplo ilustra a conversão do 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol em 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um álcool em uma cetona).

- 10 A uma solução de agitação compreendida de cloreto de oxalila (7,5 mL) em diclorometano (200 mL) a -78°C sob um fluxo de nitrogênio, adiciona-se em gotas uma solução compreendida de dimetilsulfóxido (12 mL) em diclorometano (70 mL) durante 1 hora e 47 minutos em um frasco de fundo redondo de 1 L secado em forno, equipado com uma barra de agita-
- 15 ção magnética e funil de adição de 500 mL. A mistura da reação é agitada a -78°C durante 45 minutos. Uma solução amarelo clara compreendida de 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol, que pode ser produzido como no Exemplo 160 ou 161, em diclorometano (250 mL), é adicionada em gotas a partir do funil de adição durante 90 minutos. A mistura
- 20 da reação é agitada a -78°C durante duas horas, e adiciona-se trietilamina (50 mL) em gotas durante dez minutos. A mistura da reação de agitação sob um fluxo de nitrogênio é deixada para aquecer a temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação é tratada com água (250 mL). A solução bifásica resultante é tratada com solução de salmoura (100 mL), e as cama-
- 25 das são separadas. A fase aquosa é extraída com diclorometano (150 mL) fresco, e as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio anidro e são concentradas sob pressão reduzida. O concentrado (aproximadamente 23 g) é dissolvido em acetato de etila quente (aproximadamente 125 mL). Os hexanos quentes são subsequentemente adicionados
- 30 lentamente até produzir turvação da solução. A mistura é deixada resfriar a temperatura ambiente, e um sólido precipita da solução. O sólido é colhido por filtração a vácuo. O sólido e o filtrado são combinados, e o solvente é

removido sob pressão reduzida. O concentrado é dissolvido em acetato de etila (aproximadamente 50 mL), e a mistura é levada em refluxo. São adicionados hexanos quentes (aproximadamente 50 mL), e observa-se algum precipitado. O acetato de etila quente (aproximadamente 50 mL) é adicionado até o desaparecimento da turvação; entretanto, alguns sólidos permanecem não dissolvidos. A mistura quente é filtrada, e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para obter um sólido. O sólido é secado no forno a vácuo durante a noite para produzir o composto do título.

Exemplo 174

Esse Exemplo ilustra a conversão do 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ol em 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um álcool em uma cetona).

A uma solução fria (10 °C) de 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ol, que pode ser produzida como no Exemplo 178B, (0,84 g, 1,9 mmols) em 30 mL de diclorometano anidro, são adicionados 0,50 g de peneiras moleculares trituradas (4 Angstroms), 4-metilmorfolina-N-óxido (0,28 g, 2,4 mmols), seguidos de perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP) (0,11 g, 0,31 mmols). A mistura da reação é agitada a 10 °C durante 30 minutos e, a seguir, a temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura da reação é evaporada para produzir um sólido de cor preta. A purificação por cromatografia instantânea (sílica gel, 20% de acetato de etila em hexano) produz um sólido amarelo claro como composto do título.

D) Conversão da Porção Ciclopropil Éster em uma Cetona

Exemplo 175

Esse Exemplo ilustra a conversão do metil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico em 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um éster em uma cetona).

A uma solução fria (0°C) de morfolina (0,78 g, 8,9 mmols) em 15

mL de THF anidro, são adicionados 5,7 mL de uma solução 1,4 M de brometo de metil magnésio (0,96 g, 8,0 mmols) em 75% de tolueno em THF. A mistura da reação é agitada a 0°C durante 15 minutos. O metil éster de ácido 1-[3-(4-Metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 160, (1,0 g, 3,0 mmols) é adicionado (puro) e a mistura da reação é deixada aquecer por si própria a temperatura ambiente e agitada durante 18 horas. A análise por TLC mostra um único *spot*, sugerindo conversão completa e livre no intermediário amida. A mistura da reação é resfriada (0 °C) e, a seguir, acrescenta-se brometo de metil magnésio adicional (13,8 mL, 0,96 g, 19 mmols). A mistura da reação é agitada a 0°C durante 2 horas e, a seguir, à temperatura ambiente durante 18 horas. A análise por TLC mostrou um único *spot*, sugerindo uma conversão completa e livre na metil cetona. A mistura da reação é interrompida com 50 mL de cloreto de amônio saturado e, a seguir, diluída com 250 mL de acetato de etila. A camada aquosa é removida e, a seguir, a camada orgânica é extraída com uma porção fresca de cloreto de amônio saturado (50 mL). A camada orgânica é separada, secada, filtrada e, a seguir, o filtrado é evaporado para produzir um óleo, que é submetido a cromatografia instantânea (sílica gel, 30% de acetato de etila em hexano) para produzir o composto do título na forma de um sólido branco.

E) Conversão da Porção Ciclopropil Aldeído em um Álcool

Exemplo 176

Esse Exemplo ilustra a conversão do 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarbaldeído em (1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um aldeído em um álcool).

A uma solução fria (0°C) de 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarbaldeído, que pode ser produzida como no Exemplo 172, (0,73 g, 1,7 mmols) em 7 mL de THF anidro, são adicionados 5 mL de brometo de ciclopropil magnésio (0,36 g, 1,4 mmols, 0,50 M em THF). A mistura da reação é agitada a 0 °C durante 2 horas e, a se-

guir, a temperatura ambiente por 18 horas. Adiciona-se cloreto de amônio saturado (25 mL) e, a seguir, a mistura da reação é diluída com 200 mL de acetato de etila. A camada aquosa é removida e, a seguir, a camada orgânica é lavada com cloreto de amônio adicional (50 mL), seguido de salmoura (50 mL). A camada orgânica é secada (sulfato de sódio), filtrada e, a seguir, o filtrado é evaporado para produzir um óleo amarelo que é submetido a cromatografia instantânea (sílica gel, 20% de acetato de etila em hexano) para produzir o composto do título na forma de um sólido viscoso incolor.

Exemplo 177

Esse Exemplo ilustra a conversão do 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído em ($\pm$)-1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanol (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um aldeído em um álcool).

A uma solução de agitação consistindo em 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído, que pode ser produzida como no Exemplo 170, (23,15 g) em tetraidrofurano (300 mL) resfriada a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio, adiciona-se uma solução consistindo em 1,4 M de brometo de metil magnésio em tolueno-tetraidrofurano (78 mL) durante aproximadamente cinco minutos. Deixa-se a mistura aquecer lentamente à temperatura ambiente durante 33 horas. A mistura da reação é interrompida com cloreto de amônio aquoso saturado e é diluída com éter dietílico (700 mL). A fase orgânica é lavada com porções de cloreto de amônio aquoso saturado até a fase aquosa alcançar um pH neutro. A fase orgânica é, a seguir, lavada com água (300 mL) e solução de salmoura (300 mL) e é secada sobre sulfato de sódio anidro. A fase éter seca é concentrada sob pressão reduzida para produzir o composto do título na forma de um óleo; MS (AP-Cl⁺) 336 (MH⁺).

Exemplo 178

Esse Exemplo ilustra a conversão do 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarbaldeído em ($\pm$)-1-{1-[3-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanol (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um aldeído em um

álcool).

A uma solução de 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarbaldeído, que pode ser produzida como no Exemplo 172, (1,07 g) em THF (13 mL) a 0°C sob nitrogênio, adiciona-se
 5 uma solução de brometo de metil magnésio (2,7 mL, 1,4 M in 75:25 tolueno/THF). Deixa-se a solução resultante aquecer à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura da reação é diluída com acetato de etila e adiciona-se 1 M de HCl. As camadas são separadas, e as orgânicas são lavadas com salmoura. A camada orgânica é secada (MgSO₄), filtrada e concentra-
 10 da sob pressão reduzida. O resíduo resultante é purificado por cromatografia instantânea (0% a 50% de acetato de etila-hexanos) para produzir o composto do título na forma de espuma incolor MS (APCI+) m/z 436 (MH⁺).

Exemplo 178B

Esse Exemplo ilustra a conversão do 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído em (±)-1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-propan-1-ol (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de um aldeído em um álcool).

A solução de 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído (19.41 g), que pode ser produzida como no Exem-
 20 plo 170, em 300 mL de THF é depurada com N₂ e resfriada a 0°C. Adiciona-se brometo de etil magnésio (1,0 M em THF, 9117 mL) durante 15 minutos. Deixa-se a reação aquecer lentamente à temperatura ambiente durante a noite, momento em que a reação é interrompida com NH₄Cl saturado em pH 7. Adicionar éter dietílico e água. As camadas são separadas e o éter é la-
 25 vado com NH₄Cl saturado em água e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, evaporadas e bombeadas sob alto vácuo para produzir o composto do título na forma uma goma.

F) Adição do Grupo Protetor "Pg" ao isoxazol não protegido da Estrutura 6 do Esquema I

Exemplo 179

Esse exemplo ilustra a colocação de um grupo protetor terc-butil dimetil-silila sobre a porção fenol adjacente à posição 3 do anel isoxazol de

um intermediário, conforme descrito pela Estrutura 6, metoxi metil amida de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico.

A uma solução de metoxi metil amida de ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida de modo análogo ao Exemplo 154, exceto que a N,O-dimetilamina é utilizada em lugar da morfolina (0,26 g, 0,71 mmols) em 10 mL de DMF anidro, adiciona-se imidazol (0,21 g, 3,1 mmols), seguido de cloreto de tetrabutildimetil silila (0,24 g, 1,6 mmols). A mistura da reação é agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura da reação é diluída com 200 mL de acetato de etila e, a seguir, a solução orgânica é lavada com bicarbonato de sódio saturado (2 x 50 mL), cloreto de amônio saturado (2 x 50 mL), seguido de salmoura. A camada orgânica é separada, secada (sulfato de sódio), filtrada e, a seguir, o filtrado é evaporado para produzir um óleo. A purificação por cromatografia instantânea (sílica gel, 30% de acetato de etila em hexano) fornece o composto do título na forma de óleo viscoso incolor.

Exemplo 180

Esse Exemplo também ilustra a colocação de um grupo protetor *terc*-butil-dimetil silila sobre a porção fenol adjacente à posição 3 do anel isoxazol de um intermediário, conforme descrito pela Estrutura 6, produzindo a 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-morfolin-4-il-metanona.

A uma solução de agitação compreendida de {1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona, que pode ser produzida como no Exemplo 154, (20 g), trietilamina (15,7 mL), e 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0,3 g) em tetraidrofurano (200 mL) a 0 °C sob um fluxo nitrogênio, adiciona-se uma solução compreendida de cloreto de *terc*-butildimetilsilila (12 g) em tetraidrofurano (150 mL) em gotas, durante uma hora. Deixa-se a mistura da reação aquecer à temperatura ambiente gradualmente à medida que é agitada durante a noite. A mistura da reação é interrompida com a adição de água (300 mL) e é extraída com éter dietílico (300 mL). A fase orgânica é secada sobre sulfato de magnésio anidro e é

concentrada sob pressão reduzida para produzir um óleo amarelo. O produto bruto é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel instantânea. A eluição com um gradiente (100% de hexanos a 100% de acetato de etila em 3000 mL) em um cartucho de sílica de 400 g de Analogix produz um óleo. O

5 produto oleoso é submetido a alto vácuo durante a noite à temperatura ambiente para produzir o composto do título sólido MS (APCI+) 505 (MH+). Frações da cromatografia contendo impurezas, juntamente com o material desejado, são concentradas sob pressão reduzida. O concentrado é purificado por cromatografia em coluna de sílica gel instantânea. A eluição

10 com um gradiente (100% de hexanos a 100% de acetato de etila) produz o composto do título adicional.

Alternativamente, em um frasco de 1L de 3 gargalos equipado com um funil de adição, uma solução compreendida de {1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona, que também pode

15 ser produzida como no Exemplo 154, (20,3 g), DMAP (1,59 g) e trietilamina (16 mL) em THF (174 mL) é resfriada a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma solução de cloreto de terc-butildimetilsilila (12 g) em THF (87 mL) é adicionada em gotas a 0°C, e deixa-se a mistura resultante aquecer por si própria durante 18 horas. A mistura da reação é diluída com acetato de etila

20 e lavada com cloreto de amônio aquoso saturado e com salmoura. A camada orgânica é secada sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia instantânea (0% a 60% de acetato de etila-hexanos) produz o composto do título na forma de uma espuma amarela (22,9 g); TLC R_f = 0,33 (1:1 de hexanos-acetato de etila); MS (APCI+)=

25 505 (MH+). Alternativamente, um gradiente de 0% a 50% de acetato de etila-hexanos é utilizado para a etapa da cromatografia.

Exemplo 181

Esse exemplo ilustra a colocação de um grupo protetor metoxi sobre o componente fenol adjacente à posição 3 do anel de isoxazol, gerando um intermediário isoxazol de Estrutura 6, (R)-(-)-1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanol.

30

Preparar um frasco de fundo redondo de 100 mL com uma barra

de agitação. Adicionar 6,00 g de (R)-(-)-4-{5-[1-(1-hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol, que pode ser produzido como no Exemplo 193, 10,0 mL de THF e, a seguir, 10,0 mL de 1,89 N de NaOH. Forma-se uma solução amarelo clara. Adicionar 2,150 mL de sulfato de dimetila. A mistura é agitada por 2 horas e 20 minutos. Observa-se o aparecimento de turvação dentro de 10 minutos. Adicionar 2,50 mL de 1,89 N de NaOH para destruir qualquer excesso de sulfato de dimetila. Agitar durante 25 minutos e, a seguir, transferir para um funil separatório com 75 mL de MTBE. Misturar bem e a seguir separar as camadas. Lavar a camada orgânica com 25 mL de água. Secar sobre sulfato de magnésio, filtrar e, a seguir, concentrar sob pressão reduzida para produzir um óleo amarelo claro. Colocar o óleo em uma bomba mecânica para formar uma espuma. Secar a vácuo por 2 horas para produzir o composto do título na forma de vidro.

Exemplo 182

Esse exemplo ilustra a colocação de um grupo protetor *tert*-butildimetilsilila sobre o componente fenol adjacente à posição 3 do anel isoxazol, gerando um intermediário isoxazol de Estrutura 6, metil éster de ácido (1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico.

Uma solução de metil éster de ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 187, 188 ou 189, (9,60 g), DMAP (0,87 g), e TEA (8,78 mL) em 100 mL de THF é depurada com N₂ e resfriada em um banho de gelo. Uma solução de cloreto de *tert*-butildimetilsilila (6,47 g) em 50 mL de THF é adicionada durante 5 minutos. Deixa-se a reação aquecer à temperatura ambiente durante a noite, momento em que ela é diluída com acetato de etila e lavada com água e com salmoura. Após secagem sobre Na₂SO₄ e evaporação, o produto bruto é purificado por cromatografia instantânea em sílica gel (coluna de 150 g Analogix, eluição com 0-20% de acetato de etila em hexanos) para produzir o composto do título na forma de uma goma.

Alternativamente, o produto obtido é cristalizado a partir de éter de petróleo ou pentano.

Alternativamente, o etil éster de ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico pode ser utilizado em lugar do etil éster.

Exemplo 183

5 Esse exemplo ilustra a colocação de um grupo protetor benzila sobre o componente fenol adjacente à posição 3 do anel isoxazol, gerando um intermediário isoxazol de Estrutura 6, o etil éster de ácido 1-[3-(4-Benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

10 Uma solução de etil éster de ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 205, (1,18 g) em 30 mL de DMF é tratada com K_2CO_3 (2,43 g) e depurada com N_2 . Adiciona-se brometo de benzila (0,42 mL). A reação é deixada agitar à temperatura ambiente durante a noite. A reação é diluída com acetato de etila e lavada com água e com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 ,
15 e evaporada para produzir o composto do título na forma de um sólido esbranquiçado.

G) Remoção do Grupo Protetor "Pg" do isoxazol não-protetido da Estrutura 6 do Esquema I

Exemplo 184

20 Esse Exemplo ilustra a remoção de um grupo protetor metoxi do fenol adjacente à posição 3 do isoxazol, produzindo o 4-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol.

25 Uma solução de {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol, que pode ser produzida como no Exemplo 160 (17,9 g), é dissolvida em 200 mL de CH_2Cl_2 e resfriada a $-10\text{ }^{\circ}C$. Adiciona-se BBr_3 (55,8 g) durante 10 minutos. Depois de 2 horas, a reação é adicionalmente resfriada a $-20^{\circ}C$ e interrompida através da adição cuidadosa de NH_4Cl saturado. O produto precipita da camada de CH_2Cl_2 . O sólido é colhido, lavado com CH_2Cl_2 , e secado a vácuo para fornecer o composto do título.

Exemplo 185

30 Esse exemplo ilustra a remoção de um grupo protetor terc-butil-dimetil-silila do fenol adjacente para a posição 3 do isoxazol, produzindo o 4-

[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol.

- Uma solução de (1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-metanol, que pode ser produzida como no Exemplo 155, (18,19 g) em 200 mL de THF é depurada com N₂ e tratada com fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M em THF, 45,3 mL). Após agitação durante a noite a temperatura ambiente, a solução é evaporada até secagem e submetida a cromatografia (coluna de sílica gel de 300 g eluindo com um gradiente de 0 a 50% de acetato de etila em hexanos) para produzir o material que é recristalizado a partir de metanol e hexanos, fornecendo o composto do título na forma de um sólido; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) □ ppm 0,67 (m, 2 H), 0,78 (m, 2 H), 3,46 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 H) 4,94 (m, 1 H) 6,68 (m, 2 H) 7,09 (m, 2 H) 7,29 (m, 5 H) 9,73 (s, 1 H); MS(APCI+) *m/z* 308 (MH⁺).

Exemplo 186

- Esse exemplo ilustra diversas maneiras de remover um grupo protetor metoxi do fenol adjacente à posição 3 do isoxazol.

Exemplo 186A

Preparação da {1-[3-(4-Hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona

Método A1

- A uma solução de {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona bruta, que pode ser produzida como no Exemplo 153, (13 g, 31 mmols) em 300 mL de tolueno anidro, adiciona-se cloreto de alumínio (24 g, 177 mmols). A mistura da reação é aquecida em refluxo por 2 horas e, a seguir, resfriada a temperatura ambiente. Adiciona-se acetato de etila (600 mL) e a seguir, cubos de gelo são adicionados em gotas até que o sólido alcatroado se dissolva na mistura bifásica (acetato de etila/água). A camada orgânica é removida e, a seguir, a fase aquosa é extraída com uma porção adicional de acetato de etila (200 mL). Os extratos de acetato de etila são combinados e lavados com 200 mL de salmoura. A camada orgânica é separada, seca, filtrada e, a seguir, o filtrado é evaporado para produzir um óleo vermelho-laranja. A precipitação do diclorometano produz o composto do título na forma de um sólido branco.

Alternativamente, são efetuadas as seguintes substituições no procedimento anterior:

- 1.) em refluxo por 1, 2, ou 3 horas, empregando 6,1-6,2 eq de cloreto de alumínio
- 5 2.) a temperatura ambiente por 15 minutos, seguidos de aquecimento em refluxo por 30 minutos, empregando 3 eq de cloreto de alumínio.
- 3.) a temperatura ambiente por 2 dias em uma mistura de metil éter em diclorometano com 3 eq de cloreto de alumínio.
- 4.) a temperatura ambiente por 1 hora, seguida de 30 minutos a
10 30°C em diclorometano com 2,5 eq de cloreto de alumínio e 5 eq de cloridrato de 2-dimetilaminoetanoetiol para fornecer nenhum composto do título.
- 5) purificação por cromatografia instantânea em sílica gel com 60% de acetato de etila em hexano como eluente
- 6) purificação por cromatografia instantânea em sílica gel com
15 60% de acetato de etila em hexano como eluente. Seguida de trituração em diclorometano
- 7) purificação por cromatografia instantânea em sílica gel com 0-100% de acetato de etila em hexano, seguida de 2% de metanol em acetato de etila como eluentes e, a seguir, trituração em diclorometano
- 20 8) purificação por cromatografia instantânea em sílica gel com 0-100% de acetato de etila em hexano
- 9) purificação por cromatografia instantânea em sílica gel com 0-100% de acetato de etila em hexano, seguido de 5% de metanol em acetato de etila

25 Método A2:

A um frasco de 250 mL de fundo redondo, adiciona-se {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona, que pode ser produzida como no Exemplo 153, e 10 mL de diclorometano. A solução é resfriada em banho de gelo seco-isopropanol (cerca de -30 °C). São
30 adicionados 2,5 mL de tribrometo de boro 1 M em solução de diclorometano. Depois de 0,5 hora, observa-se pouca quantidade do produto do título. São adicionados outros 2,5 mL tribrometo de boro 1 M em solução de diclorome-

tano. Após a adição de 8 equivalentes molares, a mistura é aquecida a -5 °C e são adicionados outros 8 equivalentes molares de tribrometo de boro. A mistura é agitada durante dois dias. São adicionados 10 mL de tribrometo de boro 1 M em solução de diclorometano. A mistura é agitada durante um fim
5 de semana. Adiciona-se 1 equivalente molar de iodeto de sódio, e a mistura é agitada por 4 horas: composto do título/ material inicial (HPLC) 58:16.

Método A3:

Uma mistura de {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona, que pode ser produzida como no Exem-
10 plo 153, (0,2 g) e cianeto de sódio (0,12 g) em DMSO (10 mL) é aquecida em refluxo durante a noite. A LCMS revela alguma conversão em {1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona.

Método A4:

Uma mistura de {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona, que pode ser produzida como no Exem-
15 plo 153, e um excesso de iodeto de lítio anidro em 2,4,6-colidina é aquecida em refluxo.

Método A5:

Uma solução de excesso de cloridrato de 2-
20 (dimetilamino)etanotiol em DMF é resfriada em um banho de gelo e, a seguir, adiciona-se um excesso de terc-butóxido de sódio. O banho de gelo é removido, e a solução turva é agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. O reagente limitante, a {1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-morfolin-4-il-metanona, em DMF é adicionado, e a mistura da
25 reação é aquecida em refluxo.

Exemplo 186B

Esse exemplo ilustra vários métodos alternativos para remover o grupo protetor metoxi da 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (que pode ser produzida como no Exemplo 173 ou 175)
30 para produzir 1-{1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona.

Método B1

Uma mistura de agitação consistindo em 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (reagente limitante) em um solvente, como tolueno, *p*-xileno ou diclorometano, sob uma atmosfera de nitrogênio, é tratada com um ácido de Lewis (1-4,1 equivalentes molares), como tricloreto de boro, tribrometo de boro, complexo trifluoreto de boro-dimetilsulfeto, 9-bromo-9-borabíciclo[3.3.0]nonana, ou tricloreto de alumínio. A mistura é re-
 5 friada a -78 °C ou a -10 °C, mantida a temperatura ambiente, ou aquecida em refluxo.

Método B2

10 A mistura de agitação consistindo em cloridrato de 2-dietilamino-etanol (1,2-6 equivalentes molares) e *tert*-butóxido de sódio (2-12 equivalentes molares) em *N,N*-dimetilformamida a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio, adiciona-se uma mistura consistindo em 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (reagente limitante) em *N,N*-
 15 dimetilformamida. A mistura de agitação é aquecida em refluxo.

Método B3:

Uma mistura consistindo em 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (reagente limitante), cloridrato de 2-dietilamino-etanol (3 equivalentes molares), sulfato de hidrogênio de tetrabutylamônio (0,2 equivalente molar) e 50% de hidróxido de sódio (excesso)
 20 em tolueno a temperatura ambiente é agitada.

Método B4:

Uma mistura consistindo em 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (reagente limitante) e cloridrato de piridínio
 25 (1-14 equivalentes molares) em um solvente, como *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetraidrofurano, tolueno, ou xileno sob uma atmosfera de nitrogênio é agitada em refluxo.

Alternativamente, os materiais iniciais são dissolvidos juntos sem solvente.

30 Método B5:

Uma mistura de agitação consistindo em 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (reagente limitante) e um sal de lítio,

como cloreto de lítio (3 equivalentes molares), brometo de lítio (15 equivalentes molares), ou iodeto de lítio (2-5 equivalentes molares) em um solvente, como *N,N*-dimetilformamida ou 2,4,6-colidina, sob uma atmosfera de nitrogênio é aquecida em refluxo.

5 Método B6:

Uma mistura consistindo em 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (reagente limitante) e trimetilsilanolato de potássio (1,1 equivalente molar) em um solvente, como tolueno, diclorometano ou tetraidrofurano, é agitada a temperatura ambiente ou a 60°C.

10 Método B7:

Uma mistura de agitação consistindo em 1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona (reagente limitante) e cianeto de sódio (5 equivalentes molares) em dimetil sulfóxido é aquecida em refluxo.

Exemplo 187

15 Esse exemplo ilustra diversas maneiras de remover um grupo protetor metoxi do fenol adjacente à posição 3 do isoxazol, produzindo o metil éster de ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

Método A1:

20 Uma solução de metil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 160, (20,0 g) em 400 mL de CH₂Cl₂, é depurada com N₂ e resfriada a uma temperatura interna de -10 °C. Adiciona-se uma solução de BBr₃ (21,65 mL) em 100 mL de CH₂Cl₂ à mistura da reação durante uma hora,

25 numa taxa suficiente para manter a temperatura interna abaixo de -8 °C. O banho é removido, e deixa-se a reação aquecer a 5 °C durante uma hora. A reação é considerada completa por LCMS e resfriada a -10 °C. A reação é interrompida com 5% de NaHCO₃, numa taxa suficiente para manter a temperatura interna abaixo de -9 °C. Após a interrupção ser completa, o banho

30 é removido, e acrescenta-se água adicional para dissolver todos os líquidos. As camadas são separadas, e a camada aquosa é lavada com CH₂Cl₂. Os extratos orgânicos combinados são lavados com água e com salmoura, se-

cados sobre Na_2SO_4 , e evaporados para produzir o composto do título sólido espumoso.

Método A2:

Adiciona-se diclorometano (15 mL) ao cloreto de alumínio (0,84 g) e, a seguir, adiciona-se uma solução de metil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como Exemplo 160, (1,0 g) em diclorometano (10 mL). A solução homogênea de cor amarela resultante é agitada a temperatura ambiente durante a noite. A LCMS indica a formação de 14% do composto do título.

10 Método A3:

Uma mistura de metil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 160, e um excesso de iodeto de lítio anidro em 2,4,6-colidina é aquecida em refluxo.

15 Método A4:

Uma solução de excesso de cloridrato de 2-(dimetilamino)etanotiol em DMF é resfriada em um banho de gelo, e, a seguir, adiciona-se um excesso de terc-butoxido de sódio. O banho de gelo é removido, e a solução turva é agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. O reagente limitante, o metil éster de ácido 1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, em DMF é adicionado e a mistura da reação é aquecida em refluxo.

Método B

Preparar um tubo de reação de 25 mL com uma barra de agitação. Depurar bem com nitrogênio e, a seguir, adicionar 575 mg de 2-dietilamino-etanotiol e 2,0 mL de DMF. Esfriar em um banho de água com gelo e adicionar 622 mg de terc-butoxido de sódio. Remover o banho frio e agitar durante 15 minutos. Adicionar 533 mg do substrato (R)-1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanol, que pode ser produzido como no Exemplo 181, dissolvido em 2,0 mL de DMF. Aquecer a mistura a 100°C internamente. Agitar por duas horas.

Exemplo 188

Esse exemplo ilustra a remoção do grupo protetor *terc*-butildimetilsilila do fenol adjacente à posição 3 do isoxazol, o metil éster de ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

Uma solução de metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 143 ou 144, (1,00 g) em 10 mL de THF é depurada com N₂ e tratada com fluoreto de tetrabutilamônio (1,0 M em THF, 4,45 mL) e agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução é evaporada até secagem e submetida a cromatografia (coluna de 40 g sílica gel eluindo com um gradiente de 0 a 50% de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título.

Exemplo 189

Esse exemplo ilustra a remoção de um grupo protetor benzila do fenol adjacente à posição 3 do isoxazol, produzindo o metil éster de ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

Uma solução de metil éster de ácido 1-[3-(4-benziloxy-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido conforme descrito no Exemplo 146, (1,33 g) em THF (25 mL) e etanol (25 mL), é tratada com 10% de Pd/C (0,2 g, 55% de água) e agitada sob pressão de H₂ (17 psi) durante 1 hora. A reação é filtrada e concentrada para fornecer o composto do título.

Exemplo 190

Esse exemplo ilustra a remoção de um grupo protetor de *terc*-butildimetil-silila do fenol adjacente à posição 3 do isoxazol.

25 Método A1:

A uma solução de metil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 143 ou 144 (10,00 g), são adicionados 50% de hidróxido de sódio (10 mL). A reação é agitada a 60 °C durante a noite. A reação é resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo gomoso é distribuído entre éter e água. A fase aquosa é lavada com éter antes de acidificação para um pH 5 com HCl concentrado. A fase aquosa é extraída com

acetato de etila, e os extratos combinados são lavados com água e com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , e evaporados para fornecer o ácido 1-[3-(4-Hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico na forma de sólido espumoso.

5 Método A2:

O sólido branco metil éster de ácido 1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 143 ou 144, (41,28 g) é dissolvido em tetraidrofurano (150 mL), e a solução é adicionada a uma solução compreendida de hidróxido de potássio (27,0 g) em água (150 mL). A mistura bifásica é aquecida por 1,5 hora sobre vapor. A mistura é tratada com ácido clorídrico aquoso concentrado para levar a fase aquosa a um pH de cerca de 0-1, e a mistura bifásica é extraída com éter dietílico. A fase orgânica é separada da fase aquosa e secada sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada a vácuo. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida em um sólido amorfo esbranquiçado, com um anel de resíduo oleoso claro ao redor das bordas externas do sólido. O material é dissolvido em etanol absoluto (100 mL) em ebulição sobre vapor. O resfriamento à temperatura ambiente lentamente não produz precipitado. São adicionados hexanos para produzir uma suspensão turva, porém a riscadura com um bastão de vidro não produz nenhum sólido. O solvente é evaporado sobre vapor, deixando um líquido oleoso amarelo. Esse líquido é transferido para um frasco de evaporação com enxágue com etanol e submetido a alto vácuo a 70 °C para obter uma espuma de cor laranja clara salpicada com alguns círculos sólidos pequenos e brancos. O material é tratado com isopropanol-heptano e aquecido sobre vapor durante cerca de um minuto e, a seguir, riscado com um bastão de vidro para produzir um precipitado branco. O precipitado é colhido por filtração a vácuo, e os sólidos são enxaguados com heptano fresco e mínimo de isopropanol, e secados por aspiração para produzir o ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico na forma de um pó branco (32,23 g); MS (APCI+) 322 (MH^+), (APCI-) 320 (M^-).

Método A3:

A uma solução de metil ester de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropano carboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 143 ou 144, (0,25 g, 0,56 mmols) em 10 mL de metanol, adiciona-se hidróxido de lítio monoidratado (0,049 g, 1,2 mmols). A
5 mistura da reação é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura da reação é evaporada para produzir um óleo bruto amarelo, que é dissolvido em 50 mL de água. A solução aquosa é acidificada com 1 N de HCl para um pH = 2. Forma-se um precipitado branco, que se redissolve em
10 solução e, a seguir, separa-se da solução depois de cerca de 30 minutos na forma de um sólido amarelo gomoso. O produto é extraído com éter dietílico (2 x 50 mL) e, a seguir, os extratos de éter são combinados e lavados com 50 mL de salmoura. A camada orgânica é secada (sulfato de sódio), filtrada e, a seguir, evaporada para produzir o ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico na forma de um sólido bruto amarelo.

15 Exemplo 191A

Esse exemplo ilustra a remoção de um grupo protetor *terc*-butildimetil-silila do fenol adjacente à posição 3 do isoxazol.

A uma solução de etil éster de ácido 1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropano carboxílico, que pode ser
20 produzido como no Exemplo 145, (5,2 g, 11 mmols) em uma mistura de 150 mL de metanol e 22 mL de água, adiciona-se hidróxido de sódio sólido (0,93 g, 23 mmols). A mistura da reação é agitada em refluxo por 18 horas. As análises por TLC indicaram que a saponificação é incompleta. Todavia, o grupo protetor silila é completamente removido. São acrescentados 2,1 e-
25 quivalentes molares adicionais de hidróxido de sódio, e, a seguir, a mistura da reação é aquecida em refluxo por 18 horas adicionais. A reação é completa, conforme indicado por TLC. A mistura da reação é evaporada para produzir um óleo bruto amarelo, que é dissolvido em 200 mL de água. A so-
30 lução aquosa é acidificada com 1 N de HCl para um pH=2. Forma-se um precipitado branco, que é triturado a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura é filtrada para colher um sólido branco, que foi secado para produzir o ácido 1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

Exemplo 191B

Esse exemplo ilustra a remoção de um grupo protetor benzila do fenol adjacente à posição 3 do isoxazol.

O (R)-1-{1-[3-(4-Benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanol, que pode ser produzido como no Exemplo 192 (9,4 g) é dissolvido em metanol (150 mL), e adiciona-se 1 g de 5 % de catalisador Pd/BaSO₄. A mistura resultante é agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio (20 psi). O catalisador é removido por filtração, e o filtrado resultante é concentrado até secagem. Ao resíduo resultante, adiciona-se 1:1 de hexanos-CH₂Cl₂ (200 mL), e a mistura resultante é agitada durante 15 minutos. Os sólidos esbranquiçados resultantes são removidos por filtração e secados. Isolar o (R)-(-)-4-{5-[1-(1-hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol na forma de um sólido branco; MS (APCI+) *m/z* 322 (MH⁺). Alternativamente, a reação pode ser efetuada utilizando 5% de paládio em catalisador de alumina a uma pressão de hidrogênio de 50 psi.

H) Redução da Porção Ciclopropil Cetona (A) em um ÁlcoolExemplo 192

Esse exemplo ilustra a conversão da 1-{1-[3-(4-Benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona em (R)-1-{1-[3-(4-Benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanol (isto é, A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de uma cetona em um álcool).

Método A1:

A 1-{1-[3-(4-Benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona, pode ser produzida como no Exemplo 167 ou 168 (13,2g), é dissolvida em uma mistura de tolueno (100 mL) e THF (10 mL) (alternativamente, o THF ou o tolueno podem ser utilizados em lugar da mistura de tolueno e THF). Essa solução é adicionada em gotas por um funil de adição a uma solução de agitação do complexo BH₃-dietilanilina (5,16 mL) e (S)-CBS-oxazaborolidina (6,4 mL, 1 M em tolueno) em 29 mL de tolueno à temperatura ambiente, sob uma atmosfera de nitrogênio. Após completar a adição, a mistura da reação é deixada para agitar à temperatura ambiente durante 30

minutos. A mistura da reação é interrompida com NH_4Cl aquoso saturado e acetato de etila adicionado. As camadas são separadas e as orgânicas são lavadas com NH_4Cl adicional (2x) e com salmoura (2x). A camada orgânica é secada (MgSO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo
5 resultante é purificado por cromatografia instantânea (0% a 100% de acetato de etila-hexanos). Isolar o composto do título na forma de espuma viscosa branca; MS (APCI+) m/z 412 (MH^+).

Método A2:

A 1-{1-[3-(4-Benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-
10 etanona, que pode ser produzida como no Exemplo 167 ou 168, é dissolvida em 100 mL de THF em um frasco de 4 gargalos de 1L sob nitrogênio. Essa solução é diluída com 100 mL de tolueno, com agitação. São adicionados 10,0 mL de solução de catalisador (S)-CBS (1M em tolueno) durante 3 minutos. Adicionar 8,0 mL do complexo BH_3 :dietilanilina durante 4 minutos. En-
15 xaguar o funil de adição com cerca de 10 mL de tolueno. Agitar durante 1 hora a 30 minutos. A reação é interrompida durante 5 minutos mediante transferência da mistura da reação em 100 mL de NH_4Cl aquoso saturado à metade. Enxaguar o frasco de reação com 60 mL de tolueno. Agitar a mistura por 15 minutos e, a seguir, filtrar através de Celite. Enxaguar e lavar com
20 110 mL de tolueno. Transferir para um funil separatório. Drenar a camada aquosa. Lavar a camada orgânica com 100 mL de água. Lavar a camada orgânica com 100 mL de HCl 1N. Lavar a camada orgânica duas vezes com 100 mL de água. Transferir a camada orgânica para um frasco de 4 gargalos de 1L e enxaguar com 50 mL de tolueno. Aquecer e destilar sob vácuo. Co-
25 lher um total de cerca de 365 mL do destilado. Adicionar 225 mL de 2:1 de heptano:MTBE. Agitar vigorosamente durante 2,5 horas. Filtrar os sólidos. Lavar os sólidos com 300 mL de 3:1 de heptano:MTBE. Alternativamente, uma mistura de 3:1 de heptano e álcool isopropílico pode ser utilizada em lugar da mistura de 2:1 de heptano/MTBE para purificação e isolamento do
30 produto.

Exemplo 193 A-D

Esse exemplo ilustra quatro métodos alternativos para converter

a 1-(1-{3-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona, que pode ser produzida conforme instrução no Exemplo 162 ou 163, em um produto final de Fórmula I, (R)-(-)-4-{5-[1-(1-Hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol (A' da Estrutura 6, Esquema I é transformada de uma cetona em um álcool, e o grupo protetor Pg é removido).

Exemplo 193A:

A 1-(1-{3-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona (56,1 gramas) é combinada com tolueno (400 mL) e agitada até uma solução. O complexo borano-N,N-dietilanilina, (18,7 gramas), o tetraidrofurano (115 mL) e a (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, 1 M em tolueno (25,9 mL), são combinados em um recipiente separado e agitados sob nitrogênio.

A solução de cetona é adicionada à solução de borano durante 1,5 hora a 22°C a 25°C. A mistura é agitada durante cerca de 30 minutos a 20°C a 22°C e, a seguir, interrompida com solução de cloreto de amônio (250 mL contendo 35 gramas, 654 mmols de cloreto de amônio). A camada orgânica é separada da aquosa e filtrada. O filtrado é lavado com solução saturada de cloreto de sódio (250 mL, 1523 mmols de cloreto de sódio), secado sobre sulfato de magnésio (cerca de 25 gramas) e filtrado. O filtrado é concentrado por destilação a vácuo a um líquido. O líquido é dissolvido em metanol e concentrado por destilação a vácuo para remover o tolueno. O líquido remanescente é dissolvido em hexanos e concentrado por destilação a vácuo em um líquido viscoso (76,1 gramas).

O líquido viscoso é levado através de um leito de sílica gel (350 gramas) utilizando 90% de hexanos/10% de acetato de etila (1 Litro), seguidos de 70% de hexanos/30 partes de acetato de etila (3 Litros). O filtrado é coletado em amostras incrementais (500 mL cada). As amostras 3-7 são combinadas e concentradas por destilação a vácuo para produzir o álcool intermediário 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxy)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanol (66,7 gramas).

O álcool intermediário (57,5 gramas), o tetraidrofurano (115 mL) e o ácido tetrafluorobórico (68 mL, 48%, 371 mmols) são combinados e agi-

tados a 30°C-40°C durante 3 horas. Adiciona-se água (50 mL) à pasta fluída. A pasta fluída é resfriada a -5°C e filtrada para coletar os sólidos. Os sólidos são lavados com 70 mL de água fria e secados até um peso constante sob vácuo a 50°C para produzir o composto do título sólido. A pureza é determinada por HPLC quiral (99,3 %) e HPLC química (99,9 %).

Exemplo 193B:

A 1-(1-{3-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona (7,9 gramas) é combinada com tolueno (55 mL) e agitada até uma solução. O complexo borano-N,N-dietilanilina (2,6 gramas), o tetraidrofurano (16 mL) e a (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, 1 M em tolueno (3,3 mL) são combinados em um recipiente separado e agitados sob nitrogênio.

A solução de cetona é adicionada à solução de borano durante 50 minutos a 19°C-22°C. A mistura é agitada por 2 horas adicionais a 20°C-22°C. Adiciona-se fluoreto de tetrabutylamônio em THF (1 M, 7,4 mL). A mistura é agitada durante 15 minutos e, a seguir, interrompida com solução de cloreto de amônio (30 mL contendo 14 gramas, 26 mmols de cloreto de amônio). A camada orgânica é separada da aquosa. A camada aquosa é lavada com acetato de etila (30 mL), e as camadas são separadas. As camadas orgânicas são combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio e filtradas. O filtrado é concentrado por destilação a vácuo em um óleo. O óleo é dissolvido em tolueno e destilado a vácuo para remover a água. O resíduo é dissolvido em metanol e destilado a vácuo para remover o tolueno. O óleo resultante é identificado na forma do composto do título por tempo de retenção da HPLC.

Exemplo 193C

A 1-(1-{3-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona (41,75 g, 96,28 mmol) é dissolvida em tolueno (294 mL), e a solução é adicionada em gotas por um funil de adição a uma solução de agitação do complexo BH₃-THF (87 mL, 1 M em THF estabilizado com 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina, 87 mmol, 0,9 equivalentes) e (S)-CBS-oxazaborolidina (19 mL, 1M em tolueno, 19 mmol, 0,2 equivalente) a tempe-

ratura ambiente por um período de 2 horas. A seguir, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura da reação é resfriada a 0°C, e uma solução de TBAF (130 mL, 1 M em THF, 130 mmol, 1,35 equivalentes) é adicionada em porções através de um funil de adição, com agitação vigorosa. Depois de 30 minutos adicionais, a mistura é interrompida com cloreto de amônio (aquoso saturado, 250 mL) e adiciona-se acetato de etila (250 mL). As camadas são separadas, e as orgânicas são lavadas com cloreto de amônio aquoso saturado adicional (2 x) e com salmoura (2 x). A camada orgânica é secada (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido branco. Uma solução de hexanos/diclorometano (1:1 de v/v, 500 mL) é adicionada aos sólidos e agitada durante cinco minutos. Os sólidos brancos são filtrados e secados sob pressão reduzida para obter o composto do título na forma de um sólido branco. LC/MS indica 100% de pureza; MS (APCI+) m/z 322 (MH+).

Alternativamente, o número de equivalentes molares é o seguinte: complexo de BH₃-THF (0,6 equivalentes molares) e (S)-CBS-oxazaborolidina (0,1 equivalente molar).

Exemplo 193D

Uma solução de borano (0,75 mL, 1 M em THF estabilizado com NaBH₄) e de (S)-CBS-oxazaborolidina (0,17 mL, 1 M em tolueno) em tolueno (2 mL) é agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Uma solução de 1-(1-{3-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanona (360 mg) em 2 mL de THF é adicionada lentamente. A solução resultante é deixada para agitar à temperatura ambiente durante 1,5 hora. À mistura da reação bruta, adiciona-se cuidadosamente uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio (2,5 mL, 1 M em THF). Depois de uma agitação de 30 minutos, a mistura da reação é diluída com acetato de etila (15 mL) e interrompida com HCl 1M (10 mL). As camadas são separadas e as orgânicas são lavadas com salmoura. A camada orgânica é secada (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um resíduo amarelo claro. Adiciona-se diclorometano, e os sólidos brancos resultantes são filtrados e secados. Isolar o composto do título com 93% de excesso

enantiomérico (análise por HPLC quiral); TLC R_f = 0,30 (1:1 de hexanos-acetato de etila); MS (APCI+) m/z 322 (MH+).

Exemplo 194

Esse exemplo ilustra a conversão da 1-{1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona em um produto final de Fórmula I, (R)-(-)-4-{5-[1-(1-Hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol (isto é, A' é convertida de uma cetona em um álcool).

Método A:

Uma mistura de agitação consistindo em 1-{1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona, que pode ser produzida como no Exemplo 164, uma base, como terc-butóxido de potássio (0,78 equivalentes) ou carbonato de potássio (0,25 equivalentes), um catalisador como Ru-(S)-BINAP (1 mol%) ou Ru-(S)-BINAP-(S)-DIAPEN (1 mol%), em IPA ou IPA/THF (4:1), é pressurizada com gás hidrogênio (50 psi) à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura é diluída com acetato de etila e filtrada através de um tampão de Celite. A solução orgânica é concentrada sob pressão reduzida, e o concentrado é purificado por HPLC quiral.

Método B:

Uma solução de 1-{1-[3-(4-hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona, que pode ser produzida como no Exemplo 164 (18 mg) e (S)-CBS-oxazaborolidina (0,051 mL, 1 M em tolueno) em THF (0,25 mL), é resfriada a -10°C . Adiciona-se borano (0,10 mL, 1 M em THF estabilizado com NaBH_4). Após agitação durante 5 minutos a -10°C , a solução é diluída com acetato de etila e HCl 1M. As camadas são separadas, e as orgânicas lavadas com salmoura. A camada orgânica é secada (MgSO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante é purificado por cromatografia instantânea (0% a 50% de acetato de etila-hexanos), e o composto do título é isolado na forma de um sólido branco com 88% de excesso enantiomérico (HPLC quiral); MS (APCI+) m/z 322 (MH+).

PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS FINAIS DE FÓRMULA I

Exemplo 195

Esse exemplo ilustra a separação do (R)-(-)-4-{5-[1-(1-hidroxi-

etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol a partir do racemato desse composto.

O racemato ($\pm$)-4-[5-[1-(1-hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol, que pode ser preparado como no Exemplo 198 (0,190 g), é separado em seus enantiômeros (SFC Chiralcel AD-H, 30% de co-solvente [90% de IPA/10% de MeOH], 70% de CO₂)

Enantiômero 1: tempo de retenção de 4,51 minutos

Enantiômero 2: tempo de retenção de 5,53 minutos

Os enantiômeros separados retornam na forma de amostras secas e recristalizadas a partir de etanol-hexanos.

Enantiômero 1: (R)-(-)-4-[5-[1-(1-Hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol: 50,2 mg de um pó branco

Excesso enantiomérico: 97,33%

Rotação Específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = -34^\circ$ em MeOH [onde o comprimento da célula = 25 mm; C = 4,7 mg/mL; λ observado = -0,040 °; $\lambda = 598$ nm; t = 23,3 °C; $[a] = (4000 \times a)/C$].

Exemplo 196

Esse exemplo ilustra tentativas de aumentar a pureza enantiomérica do (R)-(-)-4-[5-[1-(1-hidroximetil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol, a partir do racemato desse composto.

Dissolver uma admistura de (S) e (R)-(-)-4-[5-(1-hidroximetil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol, (que é > do que 90% do (R)-enantiômero), que pode ser produzido conforme indicado imediatamente acima (38 g) em acetonitrila quente (1200 mL), a seguir, adicionar água quente (1000 mL) até observar uma pequena quantidade de precipitação. A suspensão é reservada para esfriar durante 4 horas. Os cristais são coletados por filtração a vácuo e secados em um forno a vácuo a 60°C durante a noite para produzir uma primeira safra de (R)-(-)-4-[5-(1-hidroximetil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol. O sólido que se formou no líquido mãe durante a filtração é coletado como segunda safra. A primeira safra é combinada com as primeiras safras obtidas das recristalizações de outras bateladas, dissolvidas em acetonitrila quente e concentradas sob pressão reduzida

para produzir uma grande batelada homogênea na qual se efetua a análise. Pureza = 100% (através de análise por HPLC certificada) e pureza quiral = 99,7 % (99,4% de excesso enantiomérico por HPLC quiral certificada); ponto de fusão 213,5 °C (Thomas Hoover Melting Point Apparatus); rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = -32.0^\circ$ em metanol [onde comprimento da via da célula = 25 mm; C = 5,0 mg/mL; α observado = $-0,040^\circ$; $\lambda = 598$ nm; T = 24.1 °C; $[\alpha] = (4000 \times \alpha)/C$].

Alternativamente, o material pode ser recristalizado utilizando etanol/hexano ou THF/hexano.

10 Exemplo 197

Esse exemplo ilustra tentativas de conversão do $(\pm)$ -1-(1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanol em (S)-(+)-4-{5-[1-(1-hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol, um produto da Fórmula I.

15 Método A:

Etapa 1: Desproteção com TBAF

A uma solução de $(\pm)$ -1-(1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanol, que pode ser produzido como no Exemplo 178A (2,2 g) em 60 mL de THF anidro, adiciona-se fluoreto de tetrabutilamônio hidratado (2,6 g). A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Adiciona-se cloreto de amônio saturado (50 mL) à mistura da reação, seguido de 300 mL de acetato de etila. A camada aquosa é separada e, a seguir, a camada orgânica é lavada com cloreto de amônio saturado adicional (2 x 50 mL), seguido de salmoura (50 mL). A camada orgânica é secada (sulfato de sódio), filtrada, e o filtrado é evaporado para produzir um sólido branco, que é purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, 40% de acetato de etila em hexano) para produzir um sólido branco na forma de $(\pm)$ -4-{5-[1-(1-hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol.

30 Etapa 2: Separação Quiral

Uma amostra de 1,31 g de $(\pm)$ 4-{5-[1-(1-hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol é submetida a Separação Quiral Preparativa (SFC

Chiralcel AD-H, 30% de co-solvente [90% de IPA/10% de MeOH], 70% de CO₂) para produzir o composto do título; ponto de fusão 220-221 °C; MS (APCI+) m/z 322 (MH⁺); Rotação Específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = +24,6^\circ$ em metanol [onde o comprimento da célula = 25 mm; C = 7,8 mg/mL; α observado = +0,048°; $\lambda = 598$ nm; $t = 23,5$ °C; $[\alpha] = (4000 \times \alpha)/C$].

Alternativamente, o composto do título é recristalizado a partir de etanol-hexanos.

Exemplo 197 B:

Esse exemplo ilustra a preparação do (S)-(+)-4-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol.

Uma mistura racêmica (190 mg) de 4-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol, que pode ser preparado como no Exemplo 184 ou 206, é aplicada a uma coluna preparativa de partículas de 1 μ m Chiracel OJ 20X250mm e eluída com hexanos-etanol (85:15) numa taxa de fluxo de 15 mL/min para produzir os enantiômeros individuais na forma de sólidos brancos. A recristalização a partir do etanol-hexanos produz o (S)-(+)-4-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol com 100% de excesso enantiomérico (medido por HPLC analítica quiral). Rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = 36,0^\circ$ em metanol [onde o comprimento da via da célula = 25 mm; C = 4,8 mg/mL; α observado = 0,044°; $\lambda = 598$ nm; $T = 23,4$ °C; $[\alpha] = (4000 \times \alpha)/C$].

Exemplo 198

Esse Exemplo ilustra a preparação do ($\pm$)-4-[5-[1-(1-hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol a partir do 1-[3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído.

Etapa 1: Adição de metil Grignard ao aldeído.

A uma solução fria (0 °C) de 1-[3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído, que pode ser produzido como no Exemplo 172, (2,5 g) em 22 mL de THF anidro, são adicionados 4,8 mL de brometo metilmagnésio (0,79 g, 1,4 M de THF/hexano). A mistura da reação é agitada a 0°C por 2 horas e, a seguir, à temperatura ambiente

por 18 horas. O cloreto de amônio saturado (50 mL) é adicionado e a seguir, a mistura da reação é diluída com 300 mL de acetato de etila. A camada aquosa é removida e, a seguir, a camada orgânica é lavada com cloreto de amônio adicional (50 mL), seguido de salmoura (50 mL). A camada orgânica é secada (sulfato de sódio), filtrada e, a seguir, o filtrado é evaporado para fornecer um óleo amarelo, que é submetido a cromatografia instantânea (sílica gel, 20% de acetato de etila em hexano) para produzir 2,16 g de sólido viscoso incolor como ($\pm$)-1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanol; MS (APCI+) m/z 436 (MH^+).

Alternativamente, a reação é agitada a 0 °C por apenas 2 horas.

Etapas 2: Desproteção com TBAF

A uma solução de agitação de ($\pm$)-1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-etanol, produzida na etapa acima (662 mg) em THF seco (15 mL), adiciona-se fluoreto de tetrabutilamônio (1,7 mL de uma solução 1 M em THF) à temperatura ambiente durante 1 hora. À reação, são adicionados cloreto de amônio saturado (10 mL), água (75 mL) e acetato de etila (300 mL). A fase orgânica é separada e lavada com água (75 mL), seguida de salmoura (25 mL). A camada orgânica é secada sobre $MgSO_4$, filtrada e concentrada até um volume de aproximadamente 5-10 mL de acetato de etila. A mistura é triturada com hexano e filtrada para coletar um sólido branco. O sólido é lavado com hexano e secado sob alto vácuo doméstico para obter o composto do título na forma de um sólido branco (pureza da HPLC: >99%). O material é recristalizado a partir de etanol quente-hexanos. Após resfriamento no refrigerador, formam-se cristais brancos. A primeira safra de ($\pm$)-4-{5-[1-(1-hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol é filtrada e secada sob alto vácuo doméstico (278 mg).

LC/MS (Phenomenex Develosil Combi RP3, coluna de 50 x 4,6 mm, 45°C, 50-2% de H_2O durante 3,5 minutos, reter 0,5 min) 254 nm, tempo de retenção: 1,60 min, pureza: 99%, m/z 322 (MH^+);

Microanálise para $C_{20}H_{19}NO_3$

Calculada: C, 74,75; H, 5,96; N, 4,36.

Encontrada: C, 74,44; H, 6,03; N, 4,41.

Exemplo 199

Esse Exemplo ilustra a transformação do ($\pm$)-1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanol em ($\pm$)-4-{5-[1-(1-hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol.

Uma mistura de agitação consistindo em ($\pm$)-1-{1-[3-(4-metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanol, que pode ser produzido como no Exemplo 177 (reagente limitante), cloridrato de 2-dietilamino-etanol (1-2,2 equivalentes molares) e uma base (2-3,5 equivalentes molares), como *tert*-butóxido de sódio ou hidreto de sódio em *N,N*-dimetilformamida sob atmosfera de argônio, é levada para refluxo durante uma a dezesseis horas. A mistura é tratada com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água e com solução de salmoura e secada sobre um agente secante, como sulfato de magnésio anidro ou sulfato de sódio. A solução orgânica é concentrada sob pressão reduzida, e o concentrado é purificado por cromatografia instantânea em coluna de sílica gel.

Exemplo 200

Esse exemplo ilustra a preparação do (R)-(-)-4-{5-[1-(1-hidroxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol.

Método A1:

A 1-(1-{3-[4-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ona, que pode ser produzida como no Exemplo 165 (reagente limitante, 36,93 g), é dissolvida em tolueno (252 mL), e a solução é adicionada em gotas por um funil de adição a uma solução de agitação de complexo de borano-THF (74 mL, 1M em THF estabilizado com 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina) e (S)-CBS-oxazaborolidina (16 mL, 1M em tolueno) a temperatura ambiente. Tempo de adição = 4 horas. Após adição da última gota, a mistura é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Resfriar a 0°C e adicionar uma solução de TBAF (111 mL, 1M em THF) em porções com agitação vigorosa. Deixar para agitar por 30 minutos adicionais. A mistura é interrompida com cloreto de amônio (aquoso saturado, 30 mL), e

adiciona-se acetato de etila (30 mL). As camadas são separadas e as orgânicas são lavadas com cloreto de amônio saturado adicional (2x) e com salmoura (2x). A camada orgânica é secada (MgSO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido branco. Uma solução de hexanos-diclorometano (1:1 v/v, 500 mL) é adicionada aos sólidos e agitada por cinco minutos. Os sólidos brancos são filtrados e secados abertos durante 19 horas. Os sólidos são secados no forno de secagem. Isolar um sólido branco; 97,84% de excesso enantiomérico por HPLC quiral (98,92% do isômero desejado). A LCMS indica 99,4% de pureza. MS (APCI⁺) 336,2 (MH⁺).

O produto é dissolvido em acetonitrila (cerca de 650 mL) e aquecido até dissolução completa. Adiciona-se água até persistência da turvação (cerca de 600 mL). A mistura é aquecida até resultar em uma solução clara. A seguir, a solução foi mantida até a temperatura ambiente durante 18 horas. O material resultante é coletado por filtração e secado em um forno de secagem a 70 °C durante três dias para produzir o composto do título; ponto de fusão 166,3 °C; rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = -51,3^\circ$ em metanol [onde comprimento da célula = 25 mm; C = 6,4 mg/mL; α observado = $-0,082^\circ$; $\lambda = 598$ nm; $t = 23,6$ °C; $[\alpha] = (4000 \times \alpha)/C$].

Coletar uma segunda safra do composto do título na forma de um sólido branco; ponto de fusão de 165,4 °C; rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = -46,0^\circ$ em metanol [onde comprimento da célula = 25 mm; C = 6,0 mg/mL; α observado = $-0,069^\circ$; $\lambda = 598$ nm; T = 23,6 °C; $[\alpha] = (4000 \times \alpha)/C$].

Alternativamente, o material inicial 1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ona, que pode ser produzida como no Exemplo 165, é dissolvido em diclorometano ou tetraidrofurano em lugar de tolueno, utiliza-se 0,6 equivalente molar de borano-THF em lugar de 0,9 equivalente molar de borano-THF, utiliza-se 0,1 equivalente molar de (S)-CBS-oxazaborolidina em lugar de 0,2 equivalente molar, e utiliza-se catecolborano em lugar do complexo borano-THF. O produto também é cristalizado a partir do extrato orgânico, que pode compreender

acetato de etila, tolueno, tetraidrofurano, diclorometano, éter dietílico, ou uma mistura de qualquer um desses solventes. O líquido mãe orgânico deixado da filtração para coletar os cristais é trabalhado, conforme descrito no Método A3. Os cristais são adicionalmente recristalizados utilizando condições de recristalização, conforme descrito no Método A4. Os solventes de recristalização alternativos incluem etanol e isopropanol em lugar de acetonitrila.

Método A2:

10 A 1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ona (2,4 gramas) é combinada com tolueno (17 mL) e agitada até uma solução. O complexo de borano-*N,N*-dietilanilina (0,85 gramas), o tetraidrofurano (5 mL) e a (S)-2-metil-CBS-oxazaborolidina, 1 M em tolueno (7,4 mL) são combinados em um recipiente separado e agitados sob nitrogênio.

15 A solução de cetona é adicionada à solução de borano durante 50 minutos a 19°C-22°C. A mistura é agitada por 2 horas adicionais a 20°C-22°C. Adiciona-se fluoreto de tetrabutilamônio em THF (1 M, 7,4 mL). A mistura é agitada por 15 minutos e, a seguir, interrompida com solução de cloreto de amônio (30 mL contendo 14 gramas, 26 mmols de cloreto de amônio).

20 A camada orgânica é separada da camada aquosa. A camada aquosa é lavada com acetato de etila (30 mL), e as camadas são separadas. As camadas orgânicas são combinadas, secadas sobre sulfato de magnésio e filtradas. O filtrado é concentrado por destilação a vácuo em um óleo. O óleo é dissolvido em tolueno e destilado a vácuo para remover água. O resíduo é

25 dissolvido em metanol e destilado a vácuo para remover o tolueno. O óleo resultante (3,2 g) é identificado na forma do composto do título por tempo de retenção de HPLC. A pureza é determinada por HPLC química (84,1 %).

Método A3:

30 Soluções de líquido mãe orgânicas de cinco experimentos utilizando o Método A1 ou A2 são combinadas, e os solutos combinados são purificados por cromatografia instantânea em coluna de sílica gel. A eluição em um cartucho de sílica Isco RediSep (120 g de sílica) com hexanos a 40%

de acetato de etila em gradiente de hexanos produz um resíduo, que é tratado com clorofórmio. A mistura permanece durante a noite e é concentrada sob pressão reduzida. O concentrado é triturado com clorofórmio, e os sólidos são coletados por filtração para produzir o composto do título; LCMS (APCI⁺) 336 (MH⁺); HPLC quiral 90,6% de excesso enantiomérico.

Método A4:

Sete bateladas (cerca de 10,5 g) do composto do título obtido por várias alternativas do Método A1 são combinadas com uma batelada (cerca de 2,6 g) do composto do título obtido pelo Método A3. Os sólidos combinados são dissolvidos em etanol em ebulição. As partículas insolúveis finas são removidas por filtração através de papel de filtro. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida a um óleo. O óleo é dissolvido em etanol em ebulição. A água é adicionada à solução quente até persistir a turvação, e, subsequente, o etanol é adicionado à solução quente até haver nova formação de uma solução clara. A solução é subsequente deixada para permanecer a temperatura ambiente por uma hora, produzindo uma solução leitosa. A mistura é colocada no refrigerador durante uma hora. A solução leitosa persiste e é concentrada sob pressão reduzida para produzir um sólido. O sólido é dissolvido em etanol em ebulição, e adiciona-se água até antes da turvação persistente. Em repouso, a mistura produz um sólido que é coletado por filtração. O sólido é secado no forno a vácuo (50 °C) para produzir um sólido (9,2 g). O sólido é novamente recristalizado a partir de etanol-água. Os cristais são coletados por filtração a vácuo e são enxaguados com vários mililitros de etanol absoluto em temperatura ambiente. Os sólidos são aspirados e adicionalmente secados no forno a vácuo (60 °C) durante quatro horas para produzir o composto do título sólido; ponto de fusão 163-164 °C; MS (APCI⁺) 336 (MH⁺); microanálise para C₂₁H₂₁NO₃ %C (calculado/encontrado) 75,20/75,14, % H 6,31/6,35, % N (4,18/4,12); rotação específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = -43,7^\circ$ em metanol [onde comprimento da célula = 25 mm; C = 6,0 mg/mL; $\lambda = 598$ nm; T = 25,2 °C; $[\alpha] = (4000 \times \alpha)/C$].

Exemplo 201

Esse exemplo ilustra a preparação do (S)-(+)-4-{5-[1-(1-hidroxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol.

Etapa 1: Desproteção com TBAF

A uma solução de ($\pm$)-1-(1-{3-[4-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ol, que pode ser produzido como no Exemplo 174 (2,1 g) em 60 mL de THF anidro, adiciona-se fluoreto de tetrabutilamônio hidratado (2,4 g). A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. O cloreto de amônio saturado (50 mL) é adicionado à mistura da reação, seguido de 300 mL de acetato de etila. A camada aquosa é separada e, a seguir, a camada orgânica é lavada com cloreto de amônio saturado adicional (2 x 50 mL), seguido de salmoura (50 mL). A camada orgânica é secada (sulfato de sódio), filtrada, e o filtrado é evaporado para fornecer um sólido branco, que foi purificado por cromatografia instantânea (sílica gel, 40% de acetato de etila em hexano) para produzir o sólido branco ($\pm$)-4-{5-[1-(1-hidroxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol; MS (APCI+) m/z 336 (MH^+).

Etapa 2: Separação dos enantiômeros por HPLC quiral

Uma amostra de 1,38 g de ($\pm$)-4-{5-[1-(1-hidroxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol é submetida a Separação Quiral Preparativa (SFC Chiralcel AD-H, 30% de co-solvente [90% de IPA/10% de Me-OH], 70% de CO_2). Os enantiômeros retornam na forma de amostras secas. Cada amostra é dissolvida em uma mistura de metanol e acetato de etila e, a seguir, filtrada para remover qualquer material insolúvel possível e, em seguida, secada para produzir 558 mg de um sólido branco na forma do (-)-enantiômero e 476 mg de um sólido branco na forma do (+)-enantiômero (composto do título) (+)-4-{5-[1-(1-hidroxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol; ponto de fusão 165-166 °C; MS (APCI+) m/z 336 (MH^+); Rotação Específica (Rudolph Research Analytical Model AutoPol IV): $[\alpha] = +40,5^\circ$ em metanol [onde comprimento da célula = 25 mm; C = 7,4 mg/mL; α observado = + 0,075 °; $\lambda = 598$ nm; T = 23,5 °C; $[\alpha] = (4000 \times \alpha)/C$].

Exemplo 202

Esse exemplo ilustra a preparação do ($\pm$)-4-{5-[1-(1-Hidroxi-

propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol.

Método A:

Etapa 1: Adição de etil Grignard a aldeído

Uma solução de 1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil]-4-fenil-
 5 isoxazol-5-il}-ciclopropanocarbaldeído, que pode ser produzido como no E-
 xemplo 172 (20,38 g) em 300 mL de tetraidrofurano sob uma atmosfera de
 N₂, é resfriada a 0°C. O brometo de etil magnésio (53,4 mL, 1,0 M/metil *tert*-
 butil éter) é adicionado durante aproximadamente 15 minutos. A reação é
 agitada a 0°C durante 1 hora, 10 minutos. O cloreto de amônio saturado
 10 (~600 mL) é adicionado, e o produto é extraído duas vezes em acetato de
 etila. Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secados
 sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados. O material bruto
 é purificado por cromatografia em coluna (15% seguidos de 20% de acetato
 de etila/hexano) para obter um óleo viscoso, que é parcialmente solidificado
 15 sob vácuo doméstico. O material é secado em um forno a vácuo a 50 °C du-
 rante aproximadamente 1 hora para produzir (±)-1-(1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-
 silaniloxi)-fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ol na forma de um
 sólido esbranquiçado céreo.

Alternativamente, a reação é aquecida a temperatura ambiente e
 20 agitada por 24 horas adicionais.

LCMS (Phenomenex Develosil Combi RP3, coluna de 50 x 4,6
 mm, 45°C, 10-2% de H₂O durante 3,5 minutos, retido por 0,5 minuto) 214
 nm, tempo de retenção: 2,292 minutos, pureza: 100%, *m/z* 450 (MH⁺).

Etapa 2: Desproteção com TBAF

25 A uma solução de (+/-)-1-(1-{3-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-
 fenil]-4-fenil-isoxazol-5-il}-ciclopropil)-propan-1-ol, que pode ser produzido
 conforme acima (3,73g) em 20 mL de tetraidrofurano sob uma atmosfera de
 N₂, adiciona-se fluoreto de tetrabutylamônio (9,1 mL, 1,0 M/tetraidrofurano).
 A reação é agitada a temperatura ambiente por 1 hora. O cloreto de amônio
 30 saturado é adicionado, e o produto é extraído em acetato de etila duas ve-
 zes. Os extratos orgânicos combinados são lavados com salmoura, secados
 sob sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados. O material bruto é

purificado por cromatografia em coluna (35% de acetato de etila/hexano). O composto do título, ($\pm$)-4-{5-[1-(1-Hidroxi-propil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol, é isolado na forma de um sólido branco. (2,45 g); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,62 (2 H, m), 0,83 (5 H, m), 1,33 (1 H, m), 1,50 (1 H, m), 3,25 (1 H, m), 4,84 (1 H, d, $J = 5,7$ Hz), 6,68 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,10 (2 H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,30 (2 H, m), 7,38 (3 H, m), 9,75 (1 H, s).

Método B:

O 1-{1-[3-(4-Metoxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-propan-1-ol, que pode ser produzido como no Exemplo 178B (21,09 g), é dissolvido em 300 mL de CH_2Cl_2 , depurado com N_2 , e resfriado a uma temperatura interna de -10°C em um banho de gelo/metanol. Adiciona-se BBr_3 durante 5 minutos, em uma taxa suficiente para manter a temperatura interna abaixo de -5°C . Depois de 1 hora, a temperatura interna é baixada para -20°C através da adição de vários pedaços de gelo seco ao banho. O NH_4Cl saturado é adicionado em uma taxa suficiente para manter a temperatura interna abaixo de -5°C . Adiciona-se água (100 mL), e deixa-se a mistura aquecer à temperatura ambiente durante a noite.

Método C:

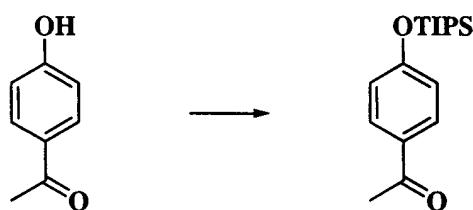
O 1-[3-(4-Hidroxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarbaldeído, que pode ser produzido como no Exemplo 171 (1,18 g), é dissolvido em 15 mL de THF, depurado com N_2 , e resfriado a 0°C em um banho de gelo. O brometo de etil magnésio (1,0 M em MTBE, 9,66 mL) é adicionado, e o banho de gelo é removido. A reação é deixada para agitar à temperatura ambiente durante a noite.

25 DIVERSAS REAÇÕES DE FUNCIONALIZAÇÃO

Exemplo 203

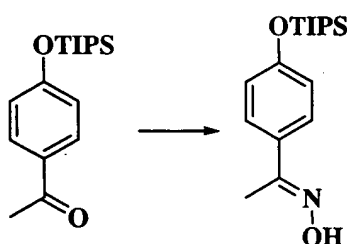
Esse Exemplo ilustra a preparação do etil éster de ácido 1-[4-fenil-3-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, a partir um material inicial comercialmente disponível.

30 Etapa A)



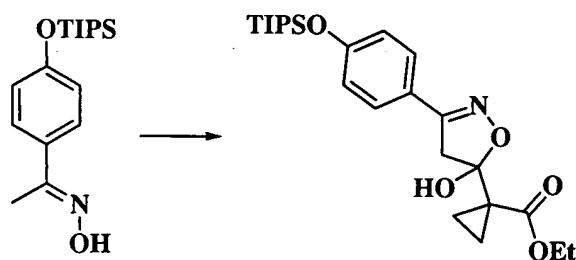
Uma solução de 1-(4-hidroxifenil)-etanona (50g) e imidazol (500 g) em 7,5 L de THF foi depurada com N_2 , tratada com cloreto de triisopropilsilila (779 g) em gotas e agitada durante 20 horas a 35 °C. Os sólidos foram filtrados e lavados com THF (2 x 750 mL). O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida, dissolvido em acetato de etila (5 L), lavado com água, $NaHCO_3$ saturado e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e concentrado. O resíduo foi passado através de um leito de sílica gel lavado com hexanos contendo 2% de trietilamina e eluído com hexanos (3 x 4 L) e com 5% de acetato de etila em hexanos (2 x 4 L) para produzir 1060 g d 1-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-etanona.

Etapa B)



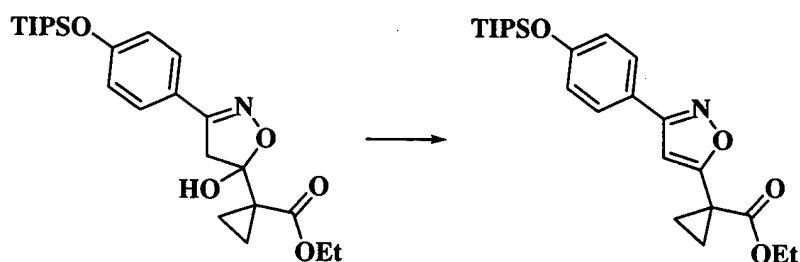
A uma solução de 1-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-etanona, produzida conforme acima, (1060 g) em etanol (10 L) sob uma atmosfera de N_2 seco, foram adicionados acetato de sódio (371 g) e cloridrato de hidroxilamina (302 g) em porções. A solução da reação foi agitada à temperatura ambiente e, a seguir, a 60°C por 20 horas, resfriada à temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com 6 L de acetato de etila, lavado com água e salmoura, secado sobre Na_2SO_4 e evaporado. O resíduo foi suspenso em 5% de acetato de etila em hexanos (5 L) e filtrado através de um pequeno leito de sílica gel e evaporado para produzir a oxima 1-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-etanona, na forma de um semi-sólido turvo incolor, 900 g.

Etapa C)



- Uma solução de oxima 1-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-etanona, produzida conforme acima (519 g) em 3,6 L de THF foi depurada com N_2 e resfriada a $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Foi adicionada diisopropilamida de lítio (2 M em THF, 2,53 L) em gotas durante 4 horas, mantendo uma temperatura entre -70 e $-40\text{ }^\circ\text{C}$ por outras 4 horas. A reação foi resfriada a $-70\text{ }^\circ\text{C}$, e foi adicionado dietilcarboxilato de ciclopropano (377 g) durante 2 horas. A mistura da reação foi deixada para aquecer à temperatura ambiente durante a noite e, a seguir, adicionada a 2,5 L de NH_4Cl saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 L, a seguir 3 x 1 L). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, 1 M de HCl (2 x 1 L), água e salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e evaporados para produzir 1,2 Kg do produto bruto. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com 0 a 25% de acetato de etila em hexanos para fornecer 320 g do etil éster de ácido 1-[5-hidroxi-3-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-4,5-diidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico na forma de um líquido marrom claro após evaporação.

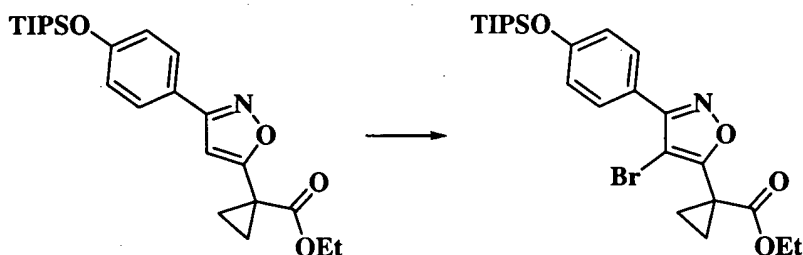
Etapa D)



- Uma solução de etil éster de ácido 1-[5-hidroxi-3-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-4,5-diidro-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, produzido conforme acima (320 g) em tolueno (3 L) contendo PTSA (10,0 g), foi aquecida em refluxo por 1 hora. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com éter (500 mL), despejada em $NaHCO_3$ saturado frio (500 mL) e agitada. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4 e concentrada até uma pasta es-

pessa que, na cromatografia rápida em sílica gel, utilizando 5% de acetato de etila em hexanos, produziu o etil éster de ácido 1-[3-(4-triisopropilsilaniloxy-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (298 g) na forma de líquido espesso marrom claro.

5 Etapa E)



Uma solução de etil éster de ácido 1-[3-(4-triisopropilsilaniloxy-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (288 g) em 3 L de DMF foi resfriada a 5 °C sob uma atmosfera de N₂. A solução da reação foi tratada com N-bromosuccinimida (131,5 g) e deixada para aquecer lentamente à temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura da reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (2 L), resfriado a -15 °C, e interrompido com 10% de solução de metabissulfito de sódio (150 mL), com agitação. A camada orgânica foi separada, lavada com NaHCO₃ saturado (250 mL) e com salmoura (250 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (0 a 20% de acetato de etila em hexanos) para produzir o etil éster de ácido 1-[4-bromo-3-(4-triisopropilsilaniloxy-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico (285 g) na forma de um líquido espesso marrom claro.

Exemplo 204

20 Esse exemplo ilustra a preparação do {1-[4-bromo-3-(4-triisopropilsilaniloxy-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol.

Exemplo 204A

A uma solução de agitação compreendida do etil éster de ácido 1-[4-bromo-3-(4-triisopropilsilaniloxy-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzido como no Exemplo 203 (10 g) em diclorometano (150 mL), a -78 °C sob um fluxo de nitrogênio, adiciona-se o hidreto de diisobutilalumínio a 1,0 M (DIBAL-H) em solução de hexano (41 mL). A mistura da reação é gradualmente aquecida a temperatura ambi-

ente à medida que o gelo seco no banho frio dissipa-se durante a noite (14 horas). A mistura da reação é resfriada a 0 °C com um banho de água com gelo, e à solução amarela de agitação sob um fluxo de nitrogênio positivo, adiciona-se lentamente metanol (60 mL) através de uma seringa por um período de cerca de dez minutos. A suspensão turva é, a seguir, despejada em uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (350 mL), e a mistura é agitada vigorosamente em um frasco de Erlenmeyer de 1 L durante 30 minutos. A mistura bifásica é diluída com diclorometano adicional (300 mL) e é desesmultificada com a adição de 50% p/v de solução aquosa de tartarato sódico de potássio (200 mL). A fase orgânica é separada e secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada para produzir um óleo turvo (10,00 g). Esse produto bruto é purificado cromatografia instantânea em sílica. A eluição através de um cartucho de sílica de 330-g RediSep com um gradiente (100% de hexanos a 30% de acetato de etila em 2001 mL, a seguir 30% a 75% de acetato de etila em outros 2001 mL) produz o óleo claro (7,06 g). O produto purificado é reconstituído em clorofórmio e é reconcentrado sob pressão reduzida para produzir o composto do título na forma de um óleo. ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 7,68 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,86 (broad s, 1H), 1,27 (m, 5H), 1,10 (d, 18 H, *J* = 7,2 Hz), 1,04 (m, 2H); MS (APCI⁺) 466 (MH⁺).

Exemplo 204B

Uma solução de etil éster de ácido 1-[4-bromo-3-(4-triisopropilsilaniloxy-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, produzido como no Exemplo 203 (2,10 g) em 20 mL de THF, é depurada com N₂ e resfriada para -10 °C. Adiciona-se hidreto de alumínio e lítio (1,0 M em THF, 8,26 mL) durante 5 minutos. Depois de 30 minutos, a reação é cuidadosamente interrompida com NH₄Cl saturado, seguido de água e acetato de etila. A LC/MS indica nenhum produto desejado, apenas o produto 4-des Br, etil éster de ácido 1-[3-(4-triisopropilsilaniloxy-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

Exemplo 205

Esse exemplo ilustra a preparação do etil éster de ácido 1-[4-

fenil-3-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico.

A um frasco de microondas carregado com ácido fenilborônico (0,0240 g) e uma barra de agitação magnética, adiciona-se uma solução consistindo em etil éster de ácido 1-[4-bromo-3-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropanocarboxílico, que pode ser produzida como no Exemplo 203 (0,100 g) em etanol absoluto (0,5 mL) seguido de solução de carbonato de sódio 2,5 M e paládio (0) *tetrakis*-trifenilfosfina (0,0114 g). O frasco é vedado, e a mistura é carregada no microondas. A mistura é agitada com uma temperatura interna de 150 °C durante sete minutos. O solvente é removido sob pressão reduzida, e o produto é purificado por cromatografia, como cromatografia em coluna de sílica gel instantânea e por HPLC preparativa (fase reversa).

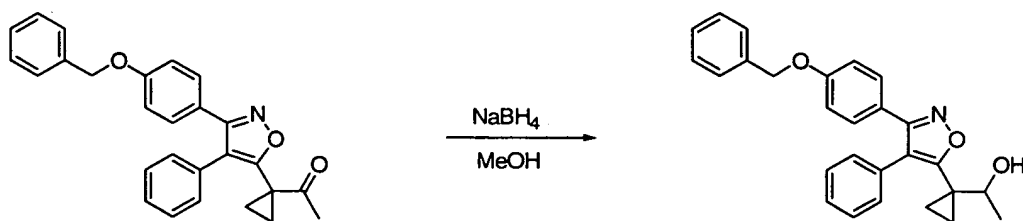
Exemplo 206

Esse exemplo ilustra a preparação do 4-[5-(1-hidroximetil-ciclopropil)-4-fenil-isoxazol-3-il]-fenol.

A um frasco de microondas carregado com ácido fenilborônico (0,0183 g) e uma barra de agitação magnética, adiciona-se uma solução consistindo em {1-[4-bromo-3-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-metanol, que pode ser produzido como no Exemplo 204 (0,0700 g) em etanol absoluto (2 mL), seguido de solução de carbonato de sódio 2,5 M (0,33 mL) e paládio(0) *tetrakis*-trifenilfosfina (aproximadamente 9 mg). O frasco é vedado, e a mistura é carregada no microonda. A mistura é agitada com uma temperatura interna de 150 °C por sete minutos. O solvente é removido sob pressão reduzida, e o produto é purificado por cromatografia, como cromatografia em coluna de sílica gel instantânea ou por HPLC preparativa (fase reversa).

Exemplo 207

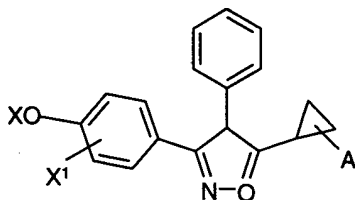
Preparação do 1-{1-[3-(4-Benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanol racêmico a partir da 1-{1-[3-(4-Benziloxi-fenil)-4-fenil-isoxazol-5-il]-ciclopropil}-etanona.



- Um frasco de vidro de 20 mL é carregado com uma barra de agitação, 0,735 g do substrato cetona, que pode ser produzido como no Exemplo 167 ou 168, e 7,4 mL de metanol. A mistura é agitada, e 0,121 g de boroidreto de sódio é adicionado em porções. A mistura é agitada durante a
- 5 noite. Outros 0,197 g de boroidreto de sódio são adicionados em porções e, a seguir, a mistura é agitada por 5 horas adicionais. A reação é interrompida pela adição de 10 mL de água e, a seguir, transferida para um funil separatório com 50 mL de MTBE e 25 mL de água. As camadas são separadas, e a camada orgânica é lavada duas vezes com 25 mL de água. A camada orgânica é concentrada no Rotavap. Os sólidos brancos são novamente dissolvidos em 50 mL de MTBE e, a seguir, concentrados no Rotavap novamente para 0,72 g.
- 10

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula:



ou um sal do mesmo, em que:

X é representado por hidrogênio,

- 5 X¹ está ausente, ou é representado por um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo em halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcoxi, hidroxi, C₁-C₆ tioalquila e ciano;

A é representado por um substituinte selecionado a partir do grupo consistindo em:

- 10 i) hidrogênio,
 ii) ciano,
 iii) (C₁-C₆)alquila, opcionalmente substituída,
 iv) (C₃-C₁₀)cicloalquila, opcionalmente substituída,
 v) (C₃-C₁₀) cicloalquila(C₁-C₆)alquila, em que as porções alquila e a
 15 cicloalquila podem ser, cada uma, opcionalmente substituídas,
 vi) (C₆-C₁₀)arila opcionalmente substituída,
 vii) (C₆-C₁₀)arila (C₁-C₆)alquila, em que as porções alquila e arila
 podem, cada uma, ser opcionalmente substituídas,
 viii) heteroarila, opcionalmente substituída,
 20 ix) heteroarila(C₁-C₆)alquila, em que as porções heteroarila e alquila
 podem, cada uma delas, ser opcionalmente substituídas,
 x) heterocíclico, opcionalmente substituído,
 xi) heterocíclico(C₁-C₆)alquila, em que as porções alquila e hetero-
 cíclica podem ser, cada uma, substituídas,
 25 xii) (CH₂)_z Y¹-Y²,
 xiii) (CH₂)_z-S(O)_tR,
 xiv) (CH₂)_z-OR,
 xv) (CH₂)_z-NRR¹,

- xvi) $(\text{CH}_2)_z\text{-COOR}$,
 xvii) $(\text{CH}_2)_z\text{OCOR}$, e;
 xviii) $((\text{CH}_2)_z\text{COR})$,
 Y^1 e Y^2 são, cada um, independentemente representados por um
- 5 substituinte selecionado a partir do grupo consistindo em:
 v) $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila, opcionalmente substituída,
 vi) $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ arila opcionalmente substituída,
 vii) heteroarila, opcionalmente substituída, e;
 viii) heterocíclica, opcionalmente substituída,
- 10 z é representado por um número inteiro de 0 a 5,
 t é representado pelo número inteiro 0, 1, ou 2,
 R^1 é representado por hidrogênio ou $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, opcional-
 mente substituída,
 R é representado por um substituinte selecionado a partir do
- 15 grupo consistindo em:
 i) hidrogênio,
 ii) $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, opcionalmente substituída,
 xii) $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila, opcionalmente substituída,
 xiii) $(\text{C}_3\text{-C}_{10})$ cicloalquila $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, em que as porções alquila e
- 20 cicloalquila podem ser, cada uma delas, opcionalmente substituídas,
 xiv) $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ arila opcionalmente substituída,
 xv) $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ arila $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, em que as porções alquila e arila
 podem ser, cada uma delas opcionalmente substituídas,
 xvi) heteroarila, opcionalmente substituída,
- 25 xvii) heteroarila $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, em que as porções heteroarila e alquila
 podem ser, cada uma delas, opcionalmente substituídas,
 xviii) heterocíclica, opcionalmente substituída,
 xix) heterocíclica $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, em que as porções alquila e hetero-
 cíclica podem ser, cada uma delas, substituídas, e;
- 30 xx) $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilen- Y^3 - $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, em que as porções alquilen-
 e alquila podem ser substituídas;
 Y^3 é O ou S.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, que é um sal farmacologicamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X¹ está ausente.

5 4. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2, ou 3, em que X é hidrogênio.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, ou 5 em que A é (C₁-C₆)alquila opcionalmente substituída.

10 6. Composto de acordo com a reivindicação 1, 2, 3, 4, ou 5 em que A é metila, etila, propila, ou isopropila, qualquer uma substituída por hidroxila.

7. (±)-4-{5-[1-(1-Hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

15 8. (R)-(-)-4-{5-[1-(1-Hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol, ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

9. (S)-(+)-4-{5-[1-(1-Hidroxi-etil)-ciclopropil]-4-fenil-isoxazol-3-il}-fenol, ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável.

20 10. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 em admistura com pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável.

11. Uma composição farmacêutica tópica compreendendo um composto de acordo com qualquer um das reivindicações 1-9 em admistura com pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável para aplicação tópica.

25 12. Método para tratamento de uma afecção responsiva a estrogênio em um mamífero, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, a um mamífero com necessidade do mesmo.

30 13. Método para aliviar rugas, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 a um paciente com necessidade do mesmo.

14. Método de acordo com a reivindicação 11, em que dito com-

posto é administrado topicamente.

15. Método para aumentar a produção de colágeno, compreendendo a administração tópica de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 a um paciente com necessidade do mesmo.

- 5 16. Kit compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, embalado para distribuição a varejo, que orienta um consumidor sobre como utilizar o composto para atenuar as verrugas.

PI 0620215-2

RESUMO

Patente de Invenção: **"MODULADORES DE ESTROGÊNIO"**.

O presente pedido é direcionado a uma nova classe de isoxazóis e seu uso como moduladores do estrogênio.