



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

(21) **PI 0712262-4 A2**

(22) Data de Depósito: 22/05/2007
(43) Data da Publicação: 10/07/2012
(RPI 2166)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 231/12
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 417/12
A61P 3/06

(54) **Título:** AGONISTAS DE FXR

(30) **Prioridade Unionista:** 24/05/2006 US 60/802,920,
14/12/2006 US 60/869,995, 14/12/2006 US 60/869,995, 24/05/2006
US 60/802,920

(73) **Titular(es):** Eli Lilly And Company

(72) **Inventor(es):** Alan M. Warshawsky, Fucheng Qu, Jason
Matthew Ochoada, Lindsay Scott Stelzer, Michael Gregory Bell,
Michael James Genin, Peter Ambrose Lander, Peter Rudolph
Manninen, Robert Anthony Doti, Ryan Edward Stites, Tianwei Ma

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007069445 de
22/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/140183de
06/12/2007

(57) **Resumo:** AGONISTAS DE FXR. Compostos da fórmula em
que as variáveis são como definidas aqui e suas composições
farmacêuticas e métodos de uso são descritos como úteis no
tratamento de dislipidemia e doenças relacionadas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**AGONISTAS DE FXR**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos campos da química orgânica medicinal, farmacologia e medicina. Especificamente, a invenção refere-se a
5 novos compostos úteis no tratamento de doenças relacionadas à dislipidemia.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Dislipidemia e as doenças relacionadas à dislipidemia, por exemplo, aterosclerose, doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral, etc., são as causas principais de morte, morbidez, e perda econômica. Lipídeos plasmáticos, especialmente frações de colesterol, são reconhecidos com tendo um papel significativo na saúde cardiovascular. É desejável a modulação favorável dos lipídeos plasmáticos tais como triglicerídios, HDL
10 colesterol, e LDL colesterol.

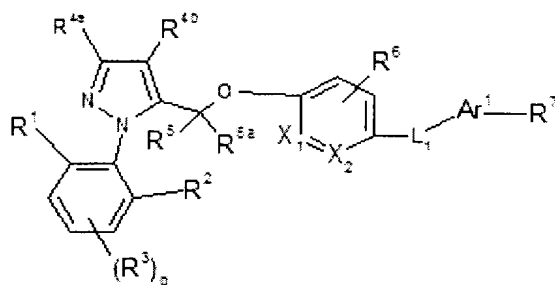
Numerosos esforços estão sendo feitos para proporcionar entidades moleculares seguras e eficazes para o tratamento de doenças relacionadas à dislipidemia. Por exemplo, o Pedido Internacional WO 2004/48349 A1 descreve compostos úteis como agonistas de receptor X farnesóide (FXR).
15

Agonistas de FXR são ligantes para um receptor nuclear que regula a transcrição de genes que controlam o metabolismo do triglicerídio, do colesterol e do carboidrato. Apesar dos esforços acima e outros, há ainda a necessidade de se descobrir e desenvolver compostos que se acreditam serem (1) potentes, (2) eficazes (com base em modelos *in vivo*), e/ou (3)
20 agonistas seletivos de FXR. Tais compostos seriam úteis no tratamento de distúrbios caracterizados por ou resultantes de um perfil lipídico indesejável, incluindo dislipidemia, aterosclerose, diabetes e doenças relacionadas.

A presente invenção proporciona compostos, que se acreditam serem (1) potentes, (2) eficazes (com base em modelos *in vivo*), e/ou (3)
25 agonistas seletivos de FXR.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um composto de fórmula



p é 0 ou 1 ou 2;

X₁ é C ou N e X₂ é C ou N; com a condição que ambos X₁ e X₂ não sejam N;

R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalcóxi, halo, -SC₁-C₆ alquila, e -S-C₁-C₃ haloalquila;

cada R³ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquila,

C₁-C₆ haloalquila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalcóxi, e halo;

R^{4a} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₃-C₈ cicloalquila, C₄-C₈ alquilcicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, e C₁-C₆ haloalcóxi;

R^{4b} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₃-C₈ cicloalquila, C₄-C₈ alquilcicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, e C₁-C₆ haloalcóxi;

R⁵ e R^{5a} são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, e C₁-C₃ alquila;

R⁶ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, halo, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalcóxi, NO₂, C₃-C₈ cicloalquila, e C₄-C₈ alquilcicloalquila;

L₁ é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C₁-C₆ alquila, CR^a=CR^b, etinila, C₁-C₅ alquilenos, C₁-C₅ alquil-S-, C₁-C₅ alquil-O-, N(R^c)-C₁-C₅ alquila, e -C₁-C₅ alquil-N(R^c)-, em que R^a e R^b são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, e C₁-C₃ alquila; e R^c é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, C₁-C₅ alquila, C₁-C₃ alquilfenila e C₄-C₈ alquilcicloalquila;

Ar¹ é selecionado do grupo que consiste em indolila, tienila, ben-
 zotienila, naftila, fenila, piridinila, pirazolila, oxazolila, benzoisoxazolila, ben-
 zofuranila, pirrolila, tiazolila, benzoisotiazolila, indazolila, e furanila, cada um
 opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente sele-
 5 cionados do grupo que consiste em hidróxi, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila,
 halo, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₁-C₆ alcóxi, -OC₁-C₂ alquilfenila,
 N(R^C)SO₂C₁-C₆ alquila, -C(O)R¹⁰, e NHC(O)R¹⁰;

R⁷ é selecionado do grupo que consiste em COOH, C₁-C₅ al-
 quilCOOH, -O-C₁-C₅ alquilCOOH, C₂-C₄ alquenilCOOH, C₃-C₈ cicloalquil-
 10 COOH, e CONR¹¹R¹¹;

cada R¹⁰ é independentemente selecionado do grupo que con-
 siste em hidrogênio, C₁-C₆ alquila, e fenila;

cada R¹¹ é independentemente hidrogênio, ou C₁-C₆ alquila; ou
 um sal farmaceuticamente aceitáveis deste.

15 Os compostos da presente invenção são agonistas de FXRs. Os
 compostos da presente invenção são úteis para perfis lipídicos beneficamen-
 te alteradores, incluindo redução do colesterol total, redução de LDL coleste-
 rol, redução de VLDL colesterol, aumentos dos níveis de HDL, e redução
 dos níveis de triglicerídios. Assim, a presente invenção proporciona um mé-
 20 todo para tratar condições mediadas por FXR tais como dislipidemia e doen-
 ças relacionadas à dislipidemia que compreende administrar uma quantida-
 de terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção a um pa-
 ciente que necessite deste.

A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica
 25 que compreende um composto da presente invenção e um veículo farma-
 ceuticamente aceitável.

A presente invenção refere-se ao uso de um composto de acor-
 do com a invenção para reduzir o colesterol total, reduzir o LDL colesterol,
 reduzir o VLDL colesterol, elevar os níveis de HDL, e/ou reduzir os níveis de
 30 triglicerídios, compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente
 eficaz de um composto da presente invenção a um paciente que necessite
 do mesmo.

A presente invenção refere-se ao uso de um composto, de acordo com a invenção, para tratar condições mediadas por FXR, tais como dislipidemia e doenças relacionadas à dislipidemia, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção a um paciente que necessite deste.

A presente invenção também se refere ao uso de um composto da presente invenção na fabricação de um medicamento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O termo “dislipidemia”, como usado aqui, se refere à anormalidade em, ou a quantidades anormais de lipídeos e lipoproteínas no sangue ou nos estados doentios, causados, exacerbados ou ligados a tal anormalidade (vide *Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29ª Edição, W.B Saunders publishing Company, New York, NY*). Os estados doentios englobados pela definição de dislipidemia, como usada aqui, incluem hiperlipidemia, hipertriglicerimia, baixo HDL plasmático, alto LDL plasmático, alto VLDL plasmático, colestase hepática, e hipercolesterolemia.

A frase “doenças relacionadas à dislipidemia”, como usada aqui, refere-se a doenças que incluem, mas sem limitação, aterosclerose, trombose, doença da artéria coronariana, acidente vascular cerebral, e hipertensão. As doenças relacionadas à dislipidemia incluem também as doenças metabólicas tais como obesidade, diabetes, resistência à insulina, e complicações destas. Complicações do diabetes incluem, por exemplo, retinopatia diabética.

Como usado aqui, o termo “paciente” refere-se a humanos, animais de estimação (por exemplo, cachorros e gatos e similares), e animais de criação.

Os termos “tratamento”, “tratar” e “tratando” incluem atenuar, interromper, impedir, desacelerar, e reverter a progressão de, ou reduzir a gravidade dos sintomas patológicos da dislipidemia e as doenças relacionadas à dislipidemia.

Como usado aqui, o termo “terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade de um composto da invenção que é parte de um regime

terapêutico aprovado, ou é determinada por prescrição de um profissional qualificado para ser suficiente e tomado conforme instruções, para o tratamento de uma condição, ou efeitos prejudiciais dela aqui descritos.

5 O termo “farmaceuticamente aceitável” é usado aqui como um adjetivo e significa substancialmente não prejudicial ao paciente recipiente.

O termo “C₁-C₆ alquila” representa um fração de hidrocarboneto linear ou ramificada, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, incluindo, mas sem limitação, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, e similares. Similarmente, o termo “C₁-C₅ alquila” representa uma fração de hidrocarboneto linear ou ramificada, tendo de 1 a 5 átomos de carbono, incluindo, mas sem limitação, metila, etila, n-propila, e isopropila. É entendido, por aquele versado na técnica, que uma “C₁-C₆ alquila” ou similar é sinônimo de uma “C₁-C₆ alquilenos” ou similar, um birradical quando grupo “C₁-C₆ alquila” está sanduichado entre dois grupos de modo que se torna um birradical.

10

15

O termo “C₁-C₃ alquila” representa uma fração hidrocarboneto linear ou ramificada, tendo de 1 a 3 átomos de carbono, incluindo metila, etila, n-propila, e isopropila. É entendido por aquele versado na técnica que uma “C₁-C₃ alquila” é sinônimo de “C₁-C₃ alquilenos”, um birradical quando o grupo “C₁-C₃ alquila” está sanduichado entre dois grupos de modo que se torna um birradical

20

O termo “C₂-C₆ alquenila” representa uma fração de hidrocarboneto linear ou ramificada, tendo pelo menos uma dupla ligação e tendo de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos incluem, mas sem limitação, vinila, propenila, e 2-butenila. Similarmente, o termo “C₂-C₄ alquenila” representa uma fração de hidrocarboneto linear ou ramificada, tendo pelo menos uma dupla ligação e tendo de 2 a 4 átomos de carbono.

25

O termo “C₂-C₆ alquinila” ou similar representa uma fração de hidrocarboneto tendo pelo menos uma tripla ligação e tendo de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos incluem, mas sem limitação, etinila, propinila, 2-butinila, e similares. Similarmente, o termo “C₂-C₄ alquinila” ou similar representa uma fração de hidrocarboneto linear ou ramificada tendo pelo menos

30

uma tripla ligação e tendo de 2 a 4 átomos de carbono.

O termo "C₃-C₈ cicloalquila" refere-se a um anel carbocíclico saturado tendo de 3 a 8 átomos de carbono, incluindo, mas sem limitação, ciclopropila, ciclopentila e cicloexila. Similarmente, o termo "C₃-C₆ cicloalquila" refere-se a um anel carbocíclico saturado tendo de 3 a 6 átomos de carbono, incluindo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila.

O termo "C₄-C₈ alquilocicloalquila", como usado aqui, se refere à combinação de uma alquila e um grupo cicloalquila de modo que o número total de átomos de carbono é de 4 a 8, ou conforme indicado. Por exemplo, C₄-C₈ alquilocicloalquila inclui anéis cicloalquila ligados a pelo menos um átomo de carbono, de modo que o número total de átomos de carbono fique em algum ponto entre 4 e 8. Similarmente, o termo "C₄-C₅ alquilocicloalquila", como usado aqui, refere-se à combinação de uma alquila e um grupo cicloalquila de modo que o número total de átomos de carbono seja de 4 a 5. Por exemplo, C₄-C₅ alquilocicloalquila inclui -CH₂-ciclopropila, i.e., metilenociclopropila, que é uma C₄ alquilocicloalquila.

O termo "C₁-C₆ haloalquila" refere-se a um grupo C₁-C₆ alquila substituído com um, dois, três ou mais átomos de halogênio conforme indicado ou quimicamente apropriado. Exemplos de C₁-C₆ haloalquila incluem, mas sem limitação, trifluormetila, cloroetila, e 2-cloropentila. Similarmente, o termo "C₁-C₃ haloalquila" refere-se a um grupo C₁-C₃ alquila substituído com um, dois, três ou mais átomos de halogênio como indicado ou quimicamente apropriado. Exemplos de C₁-C₃ haloalquila incluem, mas sem limitação, trifluormetila, cloroetila, e 2-cloropropila.

Um grupo "C₁-C₆ alcóxi" é uma fração C₁-C₆ alquila conectada através de uma ligação oxi. Exemplos de grupos alcóxi incluem, mas sem limitação, metóxi (-OMe), etóxi(-OEt), propóxi (-OPr), isopropóxi (-OiPr), e butóxi (-OBu). Similarmente, o termo grupo "C₁-C₃ alcóxi" é uma fração C₁-C₃ alquila conectada através de uma ligação oxi. Os grupos C₁-C₃ alcóxi" incluem métoxi (-OMe(OCH₃)), etóxi (-OEt(OCH₂CH₂)), propóxi (-OPr(-OCH₂CH₂CH₂)), e isopropóxi (-OiPr(-OCHCH₃CH₃)).

O termo "C₁-C₅ alquil-O-" referido como C₁-C₅ alquilóxi represen-

ta um grupo alquila (C_1 - C_5 alquila ou como indicado) terminando em um átomo de oxigênio como distinto de alcóxi ($-O-C_1-C_5$ -alquila) lendo-se da esquerda para a direita. Por exemplo, os radicais ou grupos tais como $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2O-$ e $-CH(CH_3)O$ são aqui classificados como grupos alquilóxi. Similarmente, o termo " $-C_1-C_3$ alquil-O-" referido como C_1-C_3 alquilóxi representa um grupo C_1-C_3 alquila terminando em um átomo de oxigênio conforme distinto de alcóxi ($-O-C_1-C_3$ alquila) lendo da esquerda para a direita. Por exemplo, os radicais ou os grupos tais como $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2O-$, e $-CH(CH_3)O-$ são aqui classificados como grupos alquilóxi.

O termo " C_1-C_6 haloalcóxi" ou similar engloba grupos alcóxi em que um ou mais dos átomos de hidrogênio na porção alquila foram substituídos com halogênios. Exemplos de grupos haloalcóxi incluem, difluormetóxi, trifluormetóxi, 2-haloetóxi, 2,2,2-trifluoretóxi, 4,4,4-trifluorbutóxi, até e inclusive grupos similares tendo o número indicado de átomos de carbono, similarmente o termo " C_1-C_3 haloalcóxi" refere-se a um C_1-C_3 alcóxi, em que um ou mais dos átomos de hidrogênio na porção alquila foram substituídos com halogênios. Exemplos de grupos C_1-C_3 haloalcóxi incluem difluormetóxi, trifluormetóxi, 2-haloetóxi, 2,2,2-trifluoretóxi, até e inclusive grupos similares tendo o número indicado de átomos de carbono.

O termo " $S-C_1-C_6$ alquila" representa uma fração tioalquila ou S-alquila, linear ou ramificada, tendo de 1 a 6 átomos de carbono, incluindo, mas sem limitação, S-metila, S-etila, S-*n*-propila, S-isopropila, S-*n*-butila, S-isobutila e similares. Similarmente, o termo " $S-C_1-C_3$ alquila" representa uma fração tioalquila ou S-alquila, linear ou ramificada, tendo de 1 a 3 átomos de carbono, incluindo S-metila, S-etila, S-*n*-propila, e S-isopropila.

O termo " C_1-C_6 tioalquila" ou " $-S-C_1-C_6$ haloalquila" engloba os grupos -S-alquila em que um ou mais dos átomos de hidrogênio na porção alquila foram substituídos com halogênios. Exemplos de grupos C_1-C_6 tioalquila incluem tiodifluormetila, tiotrifluormetila, 2-halotioetila, 2,2,2-trifluortioetila, 4,4,4-trifluorbutila, até e inclusive grupos similares tendo o número indicado de átomos de carbono. Similarmente, o termo " C_1-C_3 tioalquila" refere-se a uma S- C_1-C_3 alquila em que um ou mais dos átomos de

hidrogênio na porção alquila foram substituídos com halogênios. Exemplos de grupos C_1-C_3 tioalquila incluem difluortiometa, trifluortiometa, 2-halotioetila, 2,2,2-trifluortioetila, até e inclusive grupos similares tendo o número indicado de átomos de carbono.

5 O termo “-OC₁-C₂ alquilfenila” refere-se a um grupo C_1-C_2 alcóxi ligado a ou substituído em um grupo fenila.

É entendido que R^6 pode ser um substituinte em X_1 ou X_2 , quando X_1 ou X_2 for carbono, mas não quando X_1 ou X_2 for nitrogênio.

10 O termo “halo” significa halogênios, incluindo iodo, cloro, bromo e flúor.

É entendido que quando Ar^1 for bicíclico, a ligação de Ar^1 ao anel contendo R^6 pode ocorrer em qualquer átomo de carbono (quimicamente) apropriado ou átomo de nitrogênio do anel bicíclico a menos que de outro modo indicado.

15 Um composto da invenção pode ocorrer como qualquer um de seus isômeros, todos os quais são objetos da invenção. Certos compostos da invenção podem possuir um ou mais centros quirais, e, assim, podem existir em formas opticamente ativas. Igualmente, os compostos da invenção podem ter grupos alquênica, e, assim, podem existir como isômeros geométricos. Todos de tais isômeros, bem como as misturas destes, estão dentro
20 do escopo da presente invenção. Se um estereoisômero particular é desejado, ele pode ser preparado por métodos bem conhecidos da técnica.

Aquele versado na técnica está a par que quando os grupos amino estão presentes nos compostos da invenção (por exemplo, quando L^1
25 é $N(R^c)CH_2CH_2-$), um sal de adição de ácido do composto pode resultar no sal de amônio tetravalente do composto. Por exemplo, a reação de um ácido tal como o ácido trifluoracético com um composto da invenção em que L^1 é um grupo amino pode resultar no sal de amônio tetravalente do composto. Todos de tais sais são contemplados e estão dentro dos limites da presente
30 invenção.

Modalidades Preferidas da Invenção

Preferivelmente, X_1 e X_2 são ambos C. Também preferido é um

composto da invenção em que X_1 é N.

Preferivelmente, p é 0, ou 1. Mais Preferivelmente, p é 0.

Preferivelmente, os grupos R^1 e R^2 são, cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 haloalquila, C_1 - C_3 alcóxi, C_1 - C_3 haloalcóxi, $-SC_1$ - C_3 alquila, $-SC_1$ - C_3 haloalquila, e halo. Mais preferivelmente, os grupos R^1 and R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, CF_3 , OCF_3 , e SCF_3 .

Preferivelmente, o grupo R^3 está ausente ou é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 haloalquila, C_1 - C_3 alcóxi, C_1 - C_3 haloalcóxi, e halo. Mais preferido é um grupo R^3 selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, CF_3 , OCF_3 , e SCF_3 . Mais preferivelmente, R^3 está ausente.

Preferivelmente, R^{4a} é independentemente selecionado de H, metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, CF_3 , e metilciclopropila. Mais preferivelmente, R^{4a} é hidrogênio.

Preferivelmente, R^{4b} é independentemente selecionado de H, metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, CF_3 , e metilciclopropila. Mais preferivelmente, R^{4b} é CF_3 , isopropila ou ciclopropila.

Preferivelmente, R^5 e R^{5a} são, cada um, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, metila e etila. Mais preferivelmente, R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio.

Um grupo R^6 preferido é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, C_1 - C_3 alquila, C_2 - C_3 alquenila, hidóxi, $-NO_2$, e $-OC_1$ - C_2 alquila. Mais preferivelmente, R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, metila, e metóxi. Mais preferivelmente, R^6 é hidrogênio, cloro, ou metila.

L_1 preferido

L_1 é preferivelmente selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $CH=CH$, etinila, $-CH_2S-$, $-C(CH_3)_2S-$, $-CH(CH_2CH_3)S-$, $-CH(CH_3)S-$, $-CH(CH_3)CH_2S-$, $-CH(CH_3)CH_2O-$, $-C(CH_3)_2O-$, $-CH(CH_3)O-$, $-CH(CH_2CH_3)O-$, $-N(R^c)(CH_2)_m-$, e $-(CH_2)_m-N(R^c)-$ em que R^c é hidrogênio ou C_1 - C_3 alquila, m

é 1, 2, ou 3. Mais preferivelmente, L_1 é uma ligação, $\text{CH}=\text{CH}$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$, ou $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Mais particularmente preferido, L_1 é uma ligação, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, ou $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$. Mais preferivelmente, L_1 é $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ ou $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2$.

5 Um grupo Ar^1 preferido é selecionado do grupo que consiste em indazolila, tienila, benzotienila, benzisotiazolila, fenila, piridinila, pirrolila, tiazolila, e furanila opcionalmente substituídas. Mais preferivelmente, Ar^1 é selecionado do grupo que consiste benzotienila, indolila, indazolila, benzoisotiazolila e fenila opcionalmente substituídas. Um Ar^1 particularmente preferido
10 é fenila, indolila, benzotienila, ou benzoisotiazolila. Preferivelmente, Ar^1 é opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalcóxi e $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquila.

Um substituinte R^7 preferido é COOH ou CONHR^{11} . Mais preferivelmente, R^7 é COOH ou CONH_2 , $-\text{CONHCH}_3$, ou CONHC_2H_5 . Mais preferivelmente, R^7 é COOH .

Também preferido é um composto da invenção em que:

p é 0 ou 1 ou 2;

20 X_1 é C ou N e X_2 é C ou N; com a condição que ambos X_1 e X_2 não sejam N;

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ tioalquila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalcóxi, e halo;

25 R^3 é ausente ou independentemente selecionado do grupo que consiste em $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalcóxi, e halo;

R^{4a} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquila,

$\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila, e $\text{C}_4\text{-C}_5$ alquilocicloalquila;

30 R^{4b} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalquila,

$\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila, e $\text{C}_4\text{-C}_5$ alquilocicloalquila;

R^5 e R^{5a} são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_3 alquila;

R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, halo, e $-NO_2$;

5 L_1 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $CR^a=CR^b$, etinila, C_1-C_3 alquila-S-, C_1-C_3 alquil-O-, $N(R^c)-C_1-C_3$ alquila, e $-C_1-C_3$ aquil- $N(R^c)-$, em que R^a and R^b são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, e C_1-C_3 alquila; R^c é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_5 alquila, C_1-C_3 alquil-
10 fenila, e C_4-C_8 alquilocicloalquila;

Ar^1 é selecionado do grupo que consiste em indolila, benztienila, benzoisotiazolila, indazolila, naftila, fenila, piridinila, pirazolila, pirrolila, tienila, tiazolila e furanila, cada um opcionalmente substituído com um ou
15 dróxi, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, halo, C_2-C_4 alquenila, C_2-C_4 alquinila, C_1-C_4 alcóxi, $-OC_1-C_2$ alquilfenila, $-NHC(O)R^{10}$;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em $-COOH$, $-C_1-C_3$ alquil $COOH$, $-O-C_1-C_3$ alquil $COOH$, e, $-CONR^{11}R^{11}$;

20 cada R^{10} é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila e fenila;

cada R^{11} é independentemente hidrogênio, ou C_1-C_5 alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Também preferido é um composto da invenção, em que:

p é 0 ou 1;

25 X_1 e X_2 , ambos, são C, ou X_1 é N e X_2 é C;

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, CF_3 , SCF_3 , OCF_3 ,

R^3 é flúor, cloro C_1-C_3 alquila, CF_3 , SCF_3 , ou OCF_3 ;

R^{4a} é hidrogênio, metila, etila ou isopropila;

30 R^{4b} é H, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, C_1-C_3 haloalcóxi, ou C_3-C_4 cicloalquila;

R^5 e R^{5a} são, cada um, independentemente, selecionados do

grupo que consiste em H ou C₁-C₃ alquila;

Ar¹ é um grupo fenila, indolila, piridinila, pirrolila, tienila, naftila, tiazolila, furanila, pirazolila, indazolila, benzoisotiazolila, e benzotienila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados de C₁-C₅ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₂ haloalcóxi, e C₁-C₃ haloalquila;

R⁶ é hidrogênio, metila, etila ou cloro;

L₁ é uma ligação, etenila, -CH(CH₃)-S-, C(CH₃)₂-S-, -CH₂O-, -CH₂CH₂O-, -CH(CH₃)-O-, -CH(CH₃)CH₂-O-, -CH(CH₂CH₃)-O-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂NH-,

-N(R^c)CH₂-, N(R^c)CH₂CH₂-, ou N(R^c)CH₂CH₂CH₂-; em que R^c é hidrogênio, C₁-C₂ alquila, ou benzila;

R⁷ é COOH, -CH₂COOH, -CH(CH₃)COOH, -C(CH₃)₂COOH, CONH₂, C(O)NHCH₃, ou C(O)NHCH₂CH₃;

R¹⁰ é hidrogênio ou C₁-C₂ alquila; e

R¹¹ é hidrogênio ou C₁-C₂ alquila, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Também preferido é um composto da invenção em que X₁ e X₂, ambos, são C; p é 0; R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; R⁵ e R^{5a}, ambos, são hidrogênio; L₁ é etenila, etinila, -N(CH₃)CH₂-, ou -N(CH₃)CH₂CH₂-; R⁶ é hidrogênio, metila, cloro ou bromo; Ar¹ é fenila, indolila, indazolila, benzotienila, ou benzoisotiazolila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R⁷ é COOH.

Também preferido é um composto da invenção em que X₁ e X₂, ambos, são C; p é 0; R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L₁ é -N(CH₃)CH₂-, ou -N(CH₃)CH₂CH₂-; R⁵ e R^{5a}, ambos, são hidrogênio; R⁶ é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar¹ é fenila, benzoisotiazolila, indazolila,

indolila ou benzotienila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH.

5 Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 1; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e tri-
fluormetóxi; R^3 é hidrogênio; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é $-N(CH_3)CH_2-$, ou $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila opcionalmente
10 substituída com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH.

Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e tri-
15 fluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é uma ligação, $-N(CH_3)CH_2-$, ou $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, benzoisotiazolila, indazolila, indolila ou benzotienila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila,
20 metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH.

Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e tri-
fluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila;
25 L_1 é etenila, $-N(CH_3)CH_2-$, ou $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, tienila, pirrolila, furanila, ou tiazolila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopro-
póxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH.

30 Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e tri-

fluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é uma ligação, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}$, $-\text{CH}_2\text{-NH-}$, e $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{-}$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, benzoisotiazolila, indazolila, indolila ou benzotienila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é etenila, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}$, $-\text{CH}_2\text{-NH-}$, e $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{-}$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, tienila, pirrolila, furanila, ou tiazolila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{-}$, ou $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é benzoisotiazolila, indazolila, indolila ou benzotienila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é uma ligação; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, benzoisotiazolila, indazolila, indolila ou benzotienila,

cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

5 Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é uma ligação; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um grupo selecionado
10 de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila e trifluormetóxi; R^{4a}
15 é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é etenila; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, tienila, pirrolila, furanila, ou tiazonila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

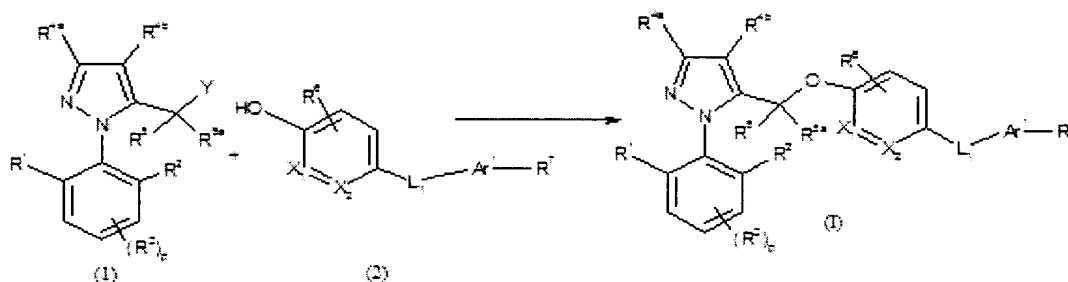
20 Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é etenila, -
N(CH₃)CH₂-, ou -N(CH₃)CH₂CH₂-; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é
25 hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, tienila, pirrolila, furanila, ou tiazolila, cada um opcionalmente substituído com metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

Também preferido é um composto da invenção em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo
30 que consiste em cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é -N(CH₃)CH₂- ou -N(CH₃)CH₂CH₂-; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, meti-

la, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, tienila, pirrolila, furanila, ou tiazolila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é $COOH$.

Os compostos da presente invenção (i.e., compostos da fórmula I) podem ser preparados por vários procedimentos conhecidos da técnica e aqueles descritos abaixo. Os produtos de cada etapa no Esquema abaixo podem ser recuperados por métodos convencionais, incluindo extração, evaporação, precipitação, cromatografia, filtração, trituração, cristalização, e similares. No esquema abaixo, todos os substituintes, a menos que de outro modo indicado, são como previamente definidos e reagentes adequados são bem conhecidos e apreciados na técnica.

Esquema 1



O Esquema 1 descreve a reação de um composto apropriado da fórmula (1) com um composto apropriado da fórmula (2) para dar um composto da fórmula (I). A reação no Esquema 1 pode ser efetuada por pelo menos duas variantes discutidas abaixo.

Na primeira variante, um composto apropriado de fórmula (1) é um em que R^1 , R^2 , R^3 , p , R^{4a} , R^{4b} , R^5 e R^{5a} são como definidos acima para a fórmula I, e Y é $-OH$ e um composto apropriado da fórmula (2) é um no qual R^6 , R^7 , X_1 , X_2 , L_1 , e Ar^1 são como definidos na fórmula (I) ou um grupo que dá origem ao R^7 conforme definido na fórmula (I), por exemplo, por formação de um éster, amida, sulfonamida, ou ácido.

Por exemplo, um composto da fórmula (1) é reagido com um composto de fórmula (2) em uma reação de Mitsunobu usando um reagente diazo adequado, tal como DEAD ou ADDP, e similares, e um reagente de

fosfina adequado tal como trifenil fosfina ou tributilfosfina, e similares. Tais reações são efetuadas em um solvente adequado, tais como tolueno, tetrahydrofurano, e similares. Geralmente, as reações são efetuadas em temperaturas de cerca de 0°C a 50°C. A estequiometria típica para esta reação é, com
5 base no composto da fórmula (1), cerca de 1 a 2 equivalentes de um composto da fórmula (2) e cerca de 1 a 2 equivalentes de cada um dos reagentes diazo e fosfina.

Na segunda variante, um composto apropriado da fórmula (1) é um no qual R^1 , R^2 , R^3 , p , R^{4a} , R^{4b} , R^5 e R^{5a} são definidos para a fórmula I e Y
10 é um grupo de saída e um composto apropriado de fórmula (2) é como definido acima. Grupos de saída adequados são bem conhecidos na técnica e incluem halogenetos, particularmente cloro, bromo, e iodo; e ésteres de sulfonato, tais como brosil, tosila, metanossulfonila, e trifluormetanossulfonila.

Por exemplo, um composto da fórmula (1) é reagido com um
15 composto de fórmula (2) em um solvente adequado, tais como acetonitrila, dimetilformamida, tetrahydrofurano, piridina, metiletil cetona e similares. Como será prontamente apreciado, um excesso de uma base adequada é usualmente empregada na reação, incluindo hidreto de sódio, carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de célio, bicarbonato de sódio, trietilamina, diisopropiletilamina. Tais reações são geralmente efetuadas em
20 temperaturas de cerca de a temperatura ambiente até cerca da temperatura de refluxo do solvente escolhido e usam tipicamente de cerca de 1 a 2 equivalentes do composto da fórmula (2).

Em uma etapa opcional, é formado um sal farmaceuticamente
25 aceitável de um composto da fórmula (I). A formação de tais sais é bem conhecida e apreciada na técnica.

Com será prontamente apreciado, os compostos das fórmulas (1) e (2) podem ser prontamente preparados por métodos similares àqueles descritos aqui por procedimentos que são bem conhecidos e estabelecidos
30 na técnica. Por exemplo, os compostos da fórmula (1) são preparados pela reação de fenil hidrazina opcionalmente substituída com um 1,3-dicetoéster (ou um equivalente deste) seguida pela redução e conversão opcional em

um grupo de saída, e os compostos da fórmula (2) são preparados por formação de ligação carbono-carbono, aminação redutora, reação de acoplamento, etc. Também é reconhecido que as etapas requeridas para preparar um composto da fórmula (2) podem ser efetuadas em qualquer ordem, incluindo depois da reação de um composto parcial da fórmula (2) com um composto de fórmula (1), de modo que a formação da ligação de carbono-carbono, aminação redutora, reação de acoplamento, efetuadas mais tarde, etc., proporcionam um composto de fórmula I. Como serão prontamente entendidas, as etapas para preparar os compostos da fórmula I são dependentes do composto particular que está sendo sintetizado, do composto de partida, e da labilidade relativa das frações substituídas. São também contempladas várias etapas de proteção e desproteção conforme podem ser requeridas ou benéficas para efetuar as reações acima. A seleção e o uso de grupos protetores adequados são bem conhecidos e apreciados na técnica (vide, por exemplo, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

A presente invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos e preparações. Esses exemplos e preparações são apenas ilustrativos e não têm, de nenhum modo, o objetivo de limitar a invenção. Os termos usados e as preparações têm seus significados normais a menos que de outro modo designado.

ENSAIO

Os seguintes protocolos e resultados de ensaio demonstram a utilidade, eficácia *in vivo* e *in vitro* dos compostos e/ou métodos da presente invenção e são proporcionados com fins ilustrativos e não são, de modo nenhum, limitativos.

As seguintes abreviações usadas aqui são definidas como a seguir. "LDL" é: Lipoproteína de Baixa Densidade; "HDL" é Lipoproteína de Alta Densidade; "VLDL" é Lipoproteína de Muito Baixa Densidade; "LDLR-/-" é receptor de Lipoproteína de Baixa Densidade deficiente; "DMEM" Meio de Eagle Modificado por Dulbecco; "GAPDH" é gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase; "NaCMC" é carboximetilcelulose sódica; "SLS" é lauril sulfato de

sódio; “FPLC” é cromatografia líquida de proteína rápida; “PBS” é solução salina tamponada com fosfato; “VLDL-C” é Lipoproteína de Muito Baixa Densidade-Colesterol; “HDL-C” é Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol. Ensaio de bDNA para SHP mRNA

5 FXR é um regulador transcricional direto, chave, do gene de Parceiro Heterodimérico Pequeno (SJP), número de Acesso NM_021969, um membro atípico da família de receptor nuclear que carece de domínio de ligação de DNA. SHP interage com vários membros convencionais e órgãos da superfamília de receptor nuclear, incluindo os receptores de retinóides e
10 receptor de hormônio da tireóide. SHP exibe o potencial de transativação de membros da superfamília com os quais ele interage. Foi verificado que ambos o FXR e o SHP controlam genes envolvidos no catabolismo hepático do colesterol, na síntese dos triglicerídios, e no transporte do ácido bilioso. Já que o FXR transativa diretamente a transcrição do gene SHP, o método de
15 DNA ramificado (bDNA) SHP quantifica a ativação de FXR por ligantes. Assim, a expressão aumentada de mRNA SHP, conforme determinada por aumento de sinal de bDNA, significa a ligação do FXR por um agonista.

Plaquear células Huh7 do hepatocarcinoma humano crescidas em DMEM:F12 com soro bovino fetal a 10% e em placa de 96 poços, na
20 densidade de 1×10^5 /poço. Depois de incubação durante a noite, tratar as células com compostos de teste em várias concentrações, por 24 horas.

Realizar o ensaio de bDNA de acordo com o protocolo do fabricante (Panomics, CA) para o Kit de Alto Volume QuantiGene®. Depois de desafiar as células com um composto da invenção, lisar as células com tam-
25 pão de lise QuantiGene® contendo os oligonucleotídeos de mRNA SHP descritos abaixo. Reagentes de oligonucleotídeo de bDNA apropriados (extensores de captura (CEs), extensores de marcador (LEs) e bloqueadores (BLs)) podem ser projetados e sintetizados para detectar mRNA SHP humano por Panomics (Fremont, CA).

30 Incubar o tampão de lise por 15 minutos, a 37°C, então transferir 100 µL do lisado de cada poço para os poços correspondentes da placa de captura. Incubar a placa de captura durante a noite, a 53°C. Lavar a placa de

captura duas vezes ao dia com tampão de lavagem QuantiGene® seguido por adição de 100 µL/poço de reagente de preparação de amplificador QuantiGene®. Incubar a placa por 60 minutos, a 46°C, seguido por duas lavagens. Marcar o mRNA para ser medido por adição de 100 µL de tampão de preparação de sonda de marcação, então incubar por 60 minutos, a 46°C. Lavar a
5 placa de captura, duas vezes, e adicionar 100 µL/poço de substrato QuantiGene® mais reagente intensificador QuantiGene®. Incubar as placas a 37°C, por até 30 minutos e então ler em um luminômetro (Packard Fusion Alpha, detecção de 1 segundo) para detectar o sinal luminescente. Calcular os valores de EC₅₀, i.e. a resposta efetiva relativa à resposta máxima.
10

Os compostos exemplificados são eficazes como moduladores de FXR com base no ensaio acima, em uma EC₅₀ de 2µM ou menos. Por exemplo, o composto do exemplo 90 exibe EC₅₀ de ativação de gene SHP de cerca de 53nM.

15 Modulação lipídica séria de LDLR-/-

Aclimatar os animais por duas semanas antes de iniciar o estudo. Abrigar os camundongos domésticos individualmente em gaiolas de polycarbonato com coberturas de filtro, e manter os camundongos em uma ciclo de claro-escuro de 12:12 horas (luzes ligadas às 6 h da manhã) a 21°C. Prover água deionizada à vontade, e manter, por duas semanas em uma 'western diet', dieta TD 88137 (42% de gordura, 0,15% de colesterol, Harlan Teklad) à vontade. Otimizar os grupos de cinco camundongos, machos, de dez semanas de idade, LDLR-/- com base em níveis séricos de triglicerídios e colesterol. Administrar aos grupos, uma vez ao dia, por gavagem oral, várias
20 doses do composto de teste dissolvido em EtOH a 5%/Solutol a 5% em NaCMC (1%), SLS (0,5%), antiespumante (0,05%), Povidona (0,085%) por sete dias. No final do período de dosagem de sete dias, coletar sangue por punção cardíaca, depois de asfixia em câmara de CO₂. Medir os triglicerídios séricos, glicose, e colesterol total usando instrumentação química e clínica
25 padrão e reagentes [instrumento Hitachi 912 com kits de reagentes (Roche, Indianápolis, IN)]. Ensaiar amostras de soro agrupadas por análise de FPLC para os valores de fração de lipoproteína colesterol (VLDL, LDL, HDL) por
30

separação em uma coluna de exclusão de tamanho com uma determinação em linha de colesterol. As lipoproteínas foram separadas por cromatografia líquida de proteína rápida, e o colesterol foi quantificado com um sistema de detecção em linha. Em resumo, 35 μ L de amostra de plasma/50 μ L de amostra concentrada foi aplicada a uma coluna de exclusão de tamanho Superose 6 HR 10/30 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) e eluição com PBS, pH 7,4 (diluída 1:10), contendo EDTA 5mM, a 0,5 mL/min. O reagente de colesterol da Roche Diagnostics (Indianápolis, IN), a 0,16 mL/min, foi misturado com o efluente da coluna através de uma conexão em T; a mistura foi então passada através de um reator de tubulação em malha de 15 m x 0,5 mm (Aura Industries, Nova Iorque, NY), imerso em um banho de água a 37°C. O produto colorido produzido na presença de colesterol foi monitorado em uma corrente de fluxo, a 505 nm, e a voltagem análoga proveniente do monitor foi convertida em um sinal digital para coleta e análise. A alteração na voltagem correspondendo à alteração na concentração de colesterol foi plotada versus tempo, e a área sob a curva correspondente à eluição de VLDL-C e HDL-C foi calculada usando o software Turbochrome (versão 4.12F12) da Perkin Elmer (Norwalk, CT).

Nesse ensaio, os compostos testados da invenção reduzem o colesterol total em até 84% e os triglicerídios em até 86%, quando usados a 10 mg/kg. Mais especificamente, o composto do Exemplo 199 reduz o colesterol total em 60% e os triglicerídios em 63% quando dosados a 10 mg/kg.

A dose específica de um composto administrado de acordo com a invenção será, naturalmente, determinada pelas circunstâncias particulares envolvidas no caso, incluindo, por exemplo, o composto administrado, a via de administração, o estado do paciente, e a condição patológica que está sendo tratada. Uma dose diária típica conterá um nível de dosagem atóxico de cerca de 0,1 mg a cerca de 1.000 mg/dia de um composto da presente invenção.

Os compostos desta invenção podem ser administrados por uma variedade de vias incluindo oral, retal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Esses compostos podem ser preferivelmente

formulados antes da administração, cuja seleção será decidida pelo médico atendente. Assim, um outro aspecto da presente invenção está direcionado a uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Aquele versado na técnica pode selecionar prontamente a forma e a via de administração dependendo das características particulares do composto selecionado, do distúrbio ou condição sob tratamento, do estágio do distúrbio ou da condição, e de outras circunstâncias relevantes (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18^a Edição, Mack Publishing, Co. (1990)). As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser adaptadas para estas várias vias e podem ser administradas ao paciente, por exemplo, na forma de comprimidos, cápsulas, cachetes, papéis, pastilhas, hóstias, elixires, ungüentos, emplastros transdérmicos, aerosóis, inaladores, supositórios, soluções, e suspensões.

Os compostos da invenção podem ser formulados como elixires ou soluções para administração oral conveniente ou como soluções apropriadas para administração parenteral, por exemplo, por via intramuscular, subcutânea ou intravenosa. Adicionalmente, os compostos podem ser formulados como formas de dosagem de liberação constante e similar. As formulações podem ser constituídas de modo a liberarem somente o ingrediente ativo ou, preferivelmente, em um local fisiológico, possivelmente por um período de tempo. Os revestimentos, envelopes, e matrizes protetoras podem ser feitos, por exemplo, de substâncias poliméricas ou de ceras.

Preparações e Exemplos

As seguintes preparações e exemplos ainda ilustram a invenção.

As abreviaturas usadas aqui são definidas de acordo com *Aldrichimica Acta*, Vol. 17, N° 1, 1984. Outras abreviaturas são definidas como a seguir. "ACN" é acetonitrila; "AcOH" é ácido acético; "MeOH" é metanol; "EtOH" é etanol; "EtOAc" é acetato de etila; "Et₂O" é éter dietílico; "hex" é hexano; "DCE" é dicloroetano; "DCM" é diclorometano; "TFA" é ácido trifluoroacético; "TMSCHN₂" é (trimetilsilil)diazometano; "ADDP" é 1,1-

(azodicarbonil)dipiperidina; "DPPB" é 1,4 bis-(difenilfosfino)butano; "ddpf" é difenilfosfinoferroceno; "dba" é dibenzilidenoacetona, "TBAI" é iodeto de tetrabutylamônio; "DIAD" é azodicarboxilato de diisopropila; "OAc" é acetato; "NaOEt" é etóxido de sódio; "PCy₃" é tricicloexil fosfina.

5 Todos os compostos são nomeados usando ChemDraw Ultra 7.0 disponível da CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA, E.U.A.

Preparação

Éster metílico do ácido 4-metil-2-oxo-pentanóico

10 A uma solução de ácido 4-metil-2-oxo-pentanóico (3,4 g, 26 mmols) em metanol (12 mL) e 2,2-dimetoxipropano (48 mL) é adicionado clorotrimetilsilano (0,38 mL). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, durante a noite. A mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título como um óleo, (3,8 g, quant.).

15 RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 3,86 (s, 3H), 2,72 (d, 2H), 2,16 (m, 1H), 0,96 (d, 6H).

Preparação 2

Éster etílico do ácido 2-metoxiimino-4-oxo-pentanóico

20 Uma mistura de éster etílico do ácido 2,4-dioxo-pentanóico (5,4 mL, 50 mmols), cloridrato de metoxiamina (4,4 g, 52,5 mmols), peneiras moleculares (3 Å, 35 g) e sulfato de sódio (15 g) em etanol (50 mL) é agitada à temperatura ambiente, por 5 horas. A mistura reacional é filtrada e lavada com etanol. O filtrado combinado é concentrado sob pressão reduzida e é particionado entre éter etílico e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica é secada (MgSO₄), filtrada, e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (0 a 15% em peso de EtOAc em hexanos) para dar o

25 composto do título como um óleo incolor (3 g, 32%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 4,33 (q, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,34 (t, 3H).

Preparação 3

Éster etílico do ácido 3-acetil-2-metoxiimino-5-metil-hexanóico

30 A uma solução de éster etílico do ácido 2-metoxiimino-5-metil-hexanóico (2,62 g, 14 mmols) em DMF (30 mL) é adicionado carbonato de potássio (2,5 g, 18,2 mmols) seguido por 1-iodo-2-metil-propano (1,62 mL,

14 mmols) e a mistura é agitada à temperatura ambiente, durante a noite. 1-iodo-2-metil-propano adicional (0,8 mL, 7 mmols) é adicionado e a mistura é agitada a 60°C, por 1 hora. A mistura reacional é diluída com EtOAc e é ajustada para pH 3 com HCl 1N. A camada orgânica é lavada com salmoura, secada (MgSO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (0 a 20% de EtOAc em hexanos) para dar o composto do título como um óleo incolor (1 g, 29%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 4,33 (q, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,37 (t, 3H), 0,89 (d, 6H).

10 Preparação 4

Éster etílico do ácido 2-ciclopropilmetil-[1,3]ditiano-2-carboxílico

A um frasco secado na chama são adicionados tolueno seco (80 mL) e hidreto de sódio (60%, 33,5 mmols, 1,34 g). A reação é resfriada em banho de gelo e uma solução de 1,3-ditiano carboxilato de etila (52 mmols, 10 g) e bromometil ciclopropano (62,4 mmols, 8,42 g) em DMF (24 mL) é adicionada gota-a-gota, durante 10 minutos. O banho de gelo é removido e a reação é agitada por 18 horas. Água foi adicionada (50 mL), e a camada orgânica é separada. A camada orgânica é lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), e concentrada para um óleo amarelo (12 g, 92 %). LC-MS: 247,0 (M+1).

20 Preparação 5

Éster etílico do ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propionico

A uma suspensão, a 0°C, de NBS (439 mmols, 79 g) em uma mistura de acetonitrila (400 mL) e água (100 mL) é adicionada uma solução de éster etílico do ácido 2-ciclopropilmetil-[1,3]ditiano-2-carboxílico (73,2 mmols, 18,05 g) em acetonitrila (50 mL) durante 15 minutos. A reação é aquecida e agitada à temperatura ambiente. Depois de 45 minutos, 500 mL de 1:1 de hexano/DCM são adicionados. As camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com Na₂SO₃ (2X 225 mL) e salmoura (2X 225 mL), secada com Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é diluído em CCl₄ e é filtrado. O filtrado é concentrado para dar o composto do título (7 g, 61%). LC-MS: 157,0 (M+1).

Preparação 6

Éster etílico do ácido 3-ciclobutil-2-oxo-propiónico

A uma suspensão de 5 mg por mL de magnésio de Rieke® em HF (37,9 mmols, 40 mL), à temperatura ambiente é adicionado bromometil ciclobutano (37,9 mmols, 4,25 mL), gota-a-gota. Depois da adição, a reação é aquecida para 60°C, por 1 hora. A mistura é transferida via seringa para uma solução a -78°C de oxalato de dietila (37,9 mmols, 5,14 g) em THF (20 mL). A reação é deixada aquecer para 0°C e é finalizada com HCl 1N. Éter dietílico é adicionado (20 mL) e as camadas são separadas. A camada orgânica é secada (Na₂SO₄) e adsorvida sobre sílica e purificada usando um gradiente para 0-10% de EtOAc/Hexanos para render o composto do título (2,3 g, 37%). LC-MS: 171,0 (M+1).

Preparação 7

Éster etílico do ácido 3-ciclopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enóico

Uma mistura de éster etílico do ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propiónico (6,4 mmols, 1,0 g) e dimetilformamida dimetilacetal (12,8 mmols, 2,0 mL) é combinada e agitada à temperatura ambiente por 18 horas. A reação é concentrada sob pressão reduzida para render o composto do título (1,38 g, 100%). LC-MS: 212,0 (M+1).

Preparação 8

Éster etílico do ácido 3-ciclobutil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enóico

O composto do título (0,663, 51%) é preparado essencialmente conforme descrito na preparação do éster etílico do ácido 3-ciclopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enóico usando éster etílico do ácido 3-ciclobutil-2-oxo-propiónico. LC-ES/MS m/e 226,0 (M+1).

Preparação 9

Cloridrato de 2-cloro-6-trifluormetil-fenil)-hidrazina

A uma solução a 0°C de 2-cloro-6-trifluormetil-fenilamina (35,7 mmols, 7,0 g) em THF (100 mL) é adicionado BF₃OEt a 48% (143 mmols, 36 mL) seguido pela adição de nitrito de isoamila (143 mmols, 19 mL). A reação é agitada por 1 hora e é filtrada para coletar sal de tetrafluorborato diazônio (48,7 mmols, 9,0 g). O sal é dissolvido em uma mistura de HCl concentrado

(30 mL) e água (10 mL) a 0°C. À mistura resultante é adicionado ácido ascórbico. O sólido é filtrado e lavado com água gelada. O sólido úmido é dissolvido em uma mistura de HCl concentrado (30 mL) e água (20 mL) e aquecimento para 90°C, por 2 horas. A reação é resfriada para 0°C e filtrada para render o composto do título (5,0 g, 60%). LC-ES/MS m/e 157,0 (M+1).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente como na preparação de cloridrato de 2-cloro-6-trifluormetil-fenil-hidrazina usando o material de partida apropriado.

Preparação 9A: Cloridrato de 3,5-Difluor-2-trifluormetil-fenilhidrazina (3,0 g, 25%), LC-ES/MS m/e 159,0 (M+1); Preparação 9B: Cloridrato de 2-fluor-6-trifluormetil-fenilhidrazina (5,2 g, 63%), LC-ES/MS m/e 195,0 (M+1); Preparação 9C: Cloridrato de 2-trifluormetilsulfanil-fenilhidrazina (0,414 g, 68%), ES/MS m/e 209,0 (M+1).

Preparação 10

15 Cloridrato de 2,6-dicloro-4-fluor-fenilhidrazina

A uma solução a 0°C de 2,6-dicloro-4-fluorfenilamina (3,0 g, 16,6 mmols) em HCl 12M (30 mL) e TFA (20 mL) é adicionado lentamente e, gota-a-gota, NaNO₂ (20 mmols, 1,37 mL) em água (6 mL). A reação é agitada a 0°C, por 1 hora. Uma solução de SnCl₂ (5,74 g, 25,6 mmols) em HCl 12M (16 mL) é adicionada durante 15 minutos. O banho de gelo é removido e a reação é agitada por 18 horas. A reação é filtrada e o sólido é lavado com álcool isopropílico. O sólido é secado para render o composto do título (3,0g, 96%). LC-ES/MS m/e 194,0 (M+1).

Preparação 11

25 Cloridrato de (2-trifluormetóxi-fenil)-hidrazina

A uma solução agitada de ácido clorídrico (37%, 1,6 L), a 0°C é adicionada 2-trifluormetóxi-fenilamina (200 g, 113 mmols) seguida por água (160 mL) e ácido clorídrico adicional (160 mL). A mistura é aquecida para a temperatura ambiente, é agitada por 20 minutos, e é resfriada para -5°C. Uma solução de nitrito de sódio (82 g, 1,19 mmol) em água (400 mL) é adicionada gota-a-gota mantendo a temperatura interna abaixo de 0°C. A mistura é resfriada para -5°C e uma solução de cloreto de titânio(II) diidratado

(1.020 g, 4.520 mmols) em HCl (37%, 3,2 L) é adicionada, gota-a-gota, mantendo a temperatura interna abaixo de 0°C. A mistura é aquecida para a temperatura ambiente, é agitada por 3 horas, filtrada, e lavada com HCl 6N (3 L) para obter um sólido amarelo que é secado sob vácuo, durante a noite.

- 5 O composto do título (115,8 g, 54%) é obtido como um sólido rosa-marrom.

Preparação 12

Cloridrato de trifluormetóxi-fenil-hidrazina

O composto do título (115,8 g, 54%) é preparado essencialmente de acordo com a preparação de cloridrato de (2-trifluormetóxi-fenil)-hidrazina usando 2-trifluormetóxi-fenilamina.

Preparação 13

Éster etílico do ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico

Uma mistura de éster etílico do ácido 3-acetil-2-metoxiimino-5-metil-hexanóico (1 g, 4,1 mmols), cloridrato de 2,6-diclorofenilhidrazina (1,76 g, 8,2 mmols) em ácido acético glacial (10 mL) e 2-metóxi-etanol (5 mL) é agitada a 105°C, por 3 horas. A reação é concentrada e o resíduo é particionado entre EtOAc e HCl 1N. A camada orgânica é concentrada e purificada por cromatografia em coluna (0 a 20% de EtOAc em hexanos) para dar o composto do título como um óleo, 1,1 g (76%).

RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, 2H), 7,31 (dd, 1H), 4,16 (q, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,13 (t, 3H), 0,95 (d, 6H).

Preparação 14

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

A uma solução de éster etílico do ácido 3-ciclopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enóico (6,5 mmols, 1,4 g) em etanol (25 mL) é adicionado cloridrato de 2,6-diclorofenil hidrazina (7,2 mmols, 1,5 g) seguido por HCl concentrado (100 µL). A reação é agitada por 4 horas à temperatura ambiente seguido por aquecimento a 85°C, por 18 horas. A mistura reacional é adsorvida sobre sílica-gel e purificada usando um gradiente de 0-20% de EtOAc/Hexanos para render o composto do título (0,8 g, 34%). LC-ES/MS

m/e 325,0 (M+1).

A seguinte lista de composto é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster etílico do ácido 4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico usando o material de partida apropriado.

- Preparação 14A: Éster etílico do ácido 4-ciclobutil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (0,56 g, 57%), LC-ES/MS m/e 339,0 (M+1); Preparação 14B: Éster metílico do ácido 2-(2-cloro-6-trifluormetil-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (0,56 g, 10%), LC-ES/MS m/e 293,0 (M+1); Preparação 14C: Éster metílico do ácido 2-(3,5-difluor-2-trifluormetil-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (1,6 g, 60%), LC-ES/MS m/e 295,0 (M+1); Preparação 14D: Éster etílico do ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (1,1 g, 76%), RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,41 (d, 2H), 7,31 (dd, 1H), 4,16 (q, 2H), 2,65 (d, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,13 (t, 3H), 0,95 (d, 6H); Preparação 14E: Éster metílico do ácido 2-(2-fluor-6-trifluormetil-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (0,063 g, 67%), LC-ES/MS m/e 277,0 (M+1); Preparação 14F: Éster metílico do ácido 2-(2,6-dicloro-4-fluorfenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (0,28 g, 39%), LC-ES/MS m/e 331,0 (M+1); Preparação 14G: Éster metílico do ácido 4-isopropil-2-(2-trifluormetilsulfanil-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (0,25 g, 76 %), LC-ES/MS m/e 345,0 (M+1); Preparação 14H: Éster metílico do ácido 4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (82 g, 22%); Preparação 14I: Éster etílico do ácido 4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (0,65 g, 19%), ES/MS m/e 341,0 (M+1); Preparação 14J: Éster etílico do ácido 2-(2-cloro-6-trifluormetil-fenil)-4-ciclopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (0,82 g, 38%), ES/MS m/e 359,0 (M+1).

Preparação 15

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

- 30 A uma solução de éster metílico do ácido 4-metil-2-oxopentanóico (3,8 g, 26 mmols) em N,N-dimetilformamida dimetil acetal (7 mL, 52 mmols) é adicionado ácido p-toluenossulfônico monoidratado (30 mg) e a

mistura foi agitada a 80°C durante a noite. A mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida para dar éster etílico do ácido 3-isopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enóico como um óleo laranja. A uma solução de éster etílico do ácido 3-isopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enóico e cloridrato de 2,6-diclorofenilhidrazina (2,8 g, 13 mmols) em EtOH (40 mL) é adicionado HCl concentrado (0,5 mL). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 2 horas seguido por refluxo durante a noite. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é particionado entre EtOAc e HCl 1N. A fase orgânica é secada (Na₂SO₄) e concentrada até formação de um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna 0-15% de EtOAc em hexanos) para dar o composto do título como um óleo (2,2 g, 52%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,76 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 1,32 (d, 6H).

Preparação 16

Cloridrato de éster metílico do ácido 4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico

O composto do título (82 g, 22%) é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico usando o material de partida apropriado.

Preparação 17

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

A uma solução a 0°C de éster metílico do ácido 2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-carboxílico (2,2 g, 6,8 mmols) em THF (30 mL) é adicionado DIBAL-H (33,7 mL, 1M em tolueno). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação é finalizada pela adição de metanol e é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é particionado entre NaOH 5N e EtOAc. As camadas são separadas e a camada orgânica é filtrada através de um chumaço de terra diatomácea. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para dar o composto do título como um sólido amarelo claro, (16 g, 80%). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃): δ 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,34 (dd, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,00 (m, 1H), 1,32 (d, 6H).

A seguinte lista é preparada essencialmente de acordo com a

preparação do [2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol usando os materiais de partida apropriados.

Preparação 17A: [2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol (920 mg, 95%), RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,39 (d, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 0,94 (d, 6H); Preparação 17B: [2-(2,6-Dicloro-fenil)-4,5-dimetil-2H-pirazol-3-il]-metanol, RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,46 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); Preparação 17C: [2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol, RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,45 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 4,40 (d, 2H), 2,55 (q, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,20 (t, 3H); Preparação 17D: [2-(2,6-Dicloro-fenil)-5-metil-4-propil-2H-pirazol-3-il]-metanol, RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,46 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 0,95 (t, 3H); Preparação 17E: [2-(2,6-Dicloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol, RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,46 (d, 2H), 7,36 (dd, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,36 (s, 3H); Preparação 17F: [4-Isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol, RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,41, 7,60 (m, 5H), 4,51 (s, 2H), 3,02 (m, 1H), 1,30 (d, 6H); Preparação 17G: [4-Isopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol, RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,82 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,64 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,45 (s, 2H), 2,99 (m, 1H), 1,30 (d, 6H); Preparação 17H: [2-(2,6-Difluor-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol, RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,66 (s, 1H), 7,42, 7,46 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 1,31 (d, 6H); Preparação 17I: [2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-il]-metanol, RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,61 (s, 1H), 7,47 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,38 (dd, 1H, $J = 7,0$, $J = 8,3$ Hz), (m, 5H), 4,45 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

25 Preparação 18

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

A uma mistura a 0°C de pó de LAH em THF (20 mL) é adicionada uma solução de éster etílico do ácido 4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (2,4 mmols, 0,8 g) em THF (10 mL). A reação é agitada por 2 h a 0°C . A reação é finalizada com uma sequência de água (0,26 mL), NaOH 5N (0,26 mL) e água (0,78 mL). A mistura reacional é agitada por 1 hora a 0°C . A reação é filtrada e o filtrado é adsorvido sobre sílica-gel e puri-

ficado usando um gradiente de 30-50% de EtOAc/Hexanos para render o composto do título (0,36 g, 53%), LC-MS: 283,0 (M+1).

A seguinte lista de compostos é preparada, essencialmente, de acordo com a preparação do [4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol usando os materiais de partida apropriados.

Preparação 18A: [4-Ciclobutil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (0,42 g, 86%), LC-ES/MS m/e 297,0 (M+1); Preparação 18B: [2-(2-Cloro-6-trifluormetil-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol (0,51 g, 87%), LC-ES/MS m/e 265,0 (M+1); Preparação 18C: [2-(3,5-Difluor-2-trifluormetil-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol (0,38 g, 26%), LC-ES/MS m/e 267,0 (M+1); Preparação 18D: [2-(2-Fluor-6-trifluormetil-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]metanol (0,19 g, 15%), LC-ES/MS m/e 249,0 (M+1); Preparação 18E: [2-(2,6-Dicloro-4-fluorfenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol (0,10 g, 39 %), LC-ES/MS m/e 302,0 (M+1); Preparação 18F: 4-Isopropil-2-(2-trifluormetilsulfanil-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (0,081 g, 63 %), LC-ES/MS m/e 317,0 (M+1); Preparação 18G: [4-Isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (31 g, 49%), Preparação 18H: [4-Ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (0,400, 70%), ES/MS m/e 299,0 (M+1); Preparação 18I: [2-(2-Cloro-6-trifluormetil-fenil)-4-ciclopropil-2H-pirazol-3-il]metanol (0,400, 54%), ES/MS m/e 317,0 (M+1).

Preparação 19

1-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-5-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-1H-pirazol

Uma mistura de tricicloexilfosfina (10 mg, 0,036 mmol) e paládio bis(dibenzilidina acetona) (8,5 mg, 0,015 mmol) em dioxano (3 mL) é agitada, à temperatura ambiente, por uma meia hora. À mistura reacional, 5-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol (227 mg, 0,500 mmol), pinacolborano (140 mg, 0,550 mmol) e acetato de potássio (74 mg, 0,750 mmol) são adicionados e a mistura é aquecida para 80°C, por 20 horas. A mistura reacional é resfriada, diluída com água, e extraída com éter. As frações de éter combinadas são secadas (MgSO₄) e evaporadas. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" (10% de CH₂Cl₂/heptano para

0% de CH₂Cl₂/heptano) para dar o composto do título (199 mg, 47%). LC-ES/MS m/e 501,1 (M+1).

Preparação 20

6-[4-Isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-3-

5 nitropiridina

A uma solução, à temperatura ambiente, de [4-Isopropil-2-(trifluometóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (2,0g, 6,66 mmols) em tolueno (22 mL) degaseificado são adicionados 6-Cloro-2-metil-3-nitro-piridina (1,15 g, 6,66 mmols), carbonato de cézio (3,25 g, 9,99 mmols), 2-(Di-t-butilfosfino)-
10 1,1'-binaftila (332 mg, 0,833 mmols, 12,5% molar), e acetato de paládio(II) (150 mg, 0,666 mmol, 10% molar). A mistura reacional é aquecida para 70°C, durante a noite. A mistura reacional é filtrada através de um chumaço de Celite®, é concentrada sob pressão reduzida, e é cromatografada (0% a 20% de EtOAc/Ex) para render o composto do título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, 1H, J=7,8, 1,7 Hz), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 6,51 (d, 1H, J=9,2 Hz), 5,35 (s, 2H),
15 3,05 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,72 (s, 3H), 1,29 (d, 6H, J=7,0 Hz),

Preparação 21

6-[4-Isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-

20 ilamina

A uma solução, à temperatura ambiente, de 6-[4-Isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-3-nitro-piridina (2,73 g, 6,25 mmols) em EtOH/THF (100/100 mL) é adicionado óxido de paládio(II) (142 mg, 0,625 mmol, 10% molar). A reação é colocada sob atmosfera de hidro-
25 gênio gasoso. Depois de 3 horas, a reação é filtrada através de terra diatomácea, concentrada, e cromatografada (0% a 30% de ETOAc/Hex) para render o composto do título (2,15 g, 85%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H, J=7,9, 1,8 Hz), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,08 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,33 (d, 1H, J=8,4 Hz), 5,17 (s, 2H), 3,06 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,27 (d, 6H, J=7,0 Hz)
30

Preparação 22

4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzaldeído

A uma solução, a -78°C , de 5-(4-Bromo-3-metil-fenoximetil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol (906 mg, 2,0 mmols) em THF anidro é adicionado n-butil lítio (1,35 mL). Depois de 30 minutos, N,N-dimetilformamida é adicionada (0,5 mL, 6,4 mmols). Depois de 30 minutos, cloreto de amônio aquoso saturado é adicionado. A mistura é extraída com acetato de etila (2x). As camadas de acetato de etila combinadas são secadas (MgSO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado via cromatografia "flash" (gradiente de acetato de etila/heptano) para produzir o composto do título (110 mg, 14%). LC-ES/MS m/e 403,0 ($\text{M}+1$).

10 Preparação 23

4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenilamina

A uma solução, a 0°C , de [2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol (3,0 g, 10,6 mmols), 4-amino-3-metil-fenol (2,0 g, 15,8 mmols), e tri-n-butilfosfina (3,2 g, 15,8 mmols) em tolueno (30 mL) é adicionada uma solução de 1,1'-(Azodicarbonil)-dipiperidina (4,0 g, 15,8 mmols) em tolueno (40 mL). A mistura reacional é deixada aquecer para a temperatura ambiente e é agitada por 3,0 horas. A mistura reacional é particionada entre EtOAc (50 mL) e água (60 mL). A camada orgânica é lavada com salmoura (60 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" (EtOAc/Hexano) para produzir o composto do título como um sólido (2,3 g, 56%). LC-ES/MS m/e 390,0 ($\text{M}+1$).

20 Preparação 24

5-(4-Bromo-3-metil-fenoximetil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol

25 O composto do título é preparado essencialmente de acordo com a preparação da 4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenilamina usando [2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol e 4-bromo-3-metil-fenol. ES/MS m/e 454,9 ($\text{M}+1$).

Preparação 25

30 Éster ter-butílico do ácido {4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-carbâmico

Uma solução de dicarbonato de di-ter-butila (1,55 g, 7,1 mmols)

em diclorometano (3,0 mL) é adicionada a uma solução, a 0°C, de 4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenilamina (2,3 g, 5,9 mmols) e trietilamina (0,72 g, 7,1 mmols) em diclorometano (20 mL). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 16,0 horas. A mistura reacional é particionada entre diclorometano (50 mL, e água (50 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (50 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" (EtOAc/Hexano) para produzir o composto do título como um sólido (1,9 g, 66%). LC-MS: 490,0 (M+1).

10 Preparação 26

Éster ter-butílico do ácido {4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-carbâmico

A uma solução a 0°C de éster ter-butílico do ácido {4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-carbâmico (1,9 g, 3,9 mmols) em DMF (15 mL) é adicionado hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral, 0,19 g, 4,7 mmols), porção a porção. A mistura é agitada, a 0°C, por 30 minutos. Iodometano (0,83 g, 5,9 mmols) é adicionado gota-a-gota. A mistura reacional é então agitada à temperatura ambiente por 1,0 h. A reação é finalizada com a adição de cloreto de amônio saturado (20 mL), a 0°C. A mistura reacional é particionada entre EtOAc (30 mL), e água (20 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (30 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para render o composto do título (1,85 g, 95%) como um sólido espumoso. LC-ES/MS m/e 526,0 (M+1).

Preparação 27

25 {4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amina

Uma solução de HCl 4,0M (2,8 mL, 11,0 mmols) é adicionada a uma solução de éster ter-butílico do ácido {4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-carbâmico (1,85 g, 3,7 mmols) em diclorometano (25,0 mL), a 0°C. A mistura reacional é então agitada, à temperatura ambiente, por 2,0 horas. Os solventes são removidos por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo é particionado entre EtOAc (50 mL) e

bicarbonato de sódio aquoso a 5% (30 mL). A camada orgânica é lavada com salmoura (40 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia “flash” (EtOAc/Hexano) para produzir o composto do título como um sólido espumoso (1,25 g, 84%). LC-ES/MS m/e 404,0 (M+1).

Preparação 28

(2-Bromo-etil)-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amina

A uma solução, na temperatura ambiente, de {4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amina (1,12 g, 2,77 mmols) em 1,2-dibromoetano (5 mL) é adicionada trietilamina (1,54 mL, 11,08 mmols). A reação é aquecida para 90°C, durante a noite. EtOAc é adicionado à mistura reacional. A mistura reacional é lavada com salmoura, secada (MgSO_4), e cromatografada (0% a 20% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (520 mg, 37%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J=9,0, 7,1 Hz), 6,93 (d, 1H, J=7,3 Hz), 6,61-6,54 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,34 (t, 2H, J=6,5 Hz), 3,26 (t, 2H, J=6,7 Hz), 2,99 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,65 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, J=7,0 Hz).

Preparação 29

1-{4-[2,6-Dicloro-fenil]-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi}-2-metil-fenil}-etanona

A uma suspensão, a 0°C, de 4'-Hidróxi-2'-metilacetofenona (716 mg, 4,77 mmols), [2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol (1,36 g, 4,77 mmols), tri-n-butilfosfina (1,78 mL, 7,15 mmols) em tolueno (20 mL) é adicionada ADDP (1,80 g, 7,15 mmols). A reação é aquecida para a temperatura ambiente e é agitada durante a noite. A reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é cromatografado (0% a 30% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (857 mg, 64%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,64-6,58 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,99 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,50 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, J=7,0 Hz).

Preparação 30

2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-

propan-1-ol

A uma solução, a 0°C, de 2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propionaldeído (753 mg, 1,74 mmol) em THF (17 mL) e MeOH (3 mL) é adicionado boroidreto de sódio (198 mg, 5,23 mmols), em porções. A mistura reacional foi aquecida para a temperatura ambiente. Depois de 2 horas, a reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é particionado entre Et₂O (100 mL) e HCl 1N (30 mL). A camada aquosa é extraída com Et₂O (100 mL) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas, concentradas e cromatografadas (0% a 30% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (715 mg, 95%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,04 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,64-6,58 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,14-3,16 (m, 1H), 2,99 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,30 (d, 3H, J=7,0 Hz), 1,21 (d, 6H, J=7,0 Hz),

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do 2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propan-1-ol usando os materiais de partida apropriados.

- 20 Preparação 30A: 1-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etanol, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J=7,9 Hz), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H, J=8,8, 2,6 Hz), 6,55 (d, 1H, J=2,6 Hz), 5,04 (dq, 1H, J= 6,6, 3,5 Hz), 4,80 (s, 2H), 3,00 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,57 (d, 1H, J=3,5 Hz), 1,42 (d, 3H, J=6,6 Hz), 1,30 (d, 6H, J=7,0 Hz); Preparação 30B: {4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metanol (322 mg, 97%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,16 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,62-6,56 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,00 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,31 (s, 3H), 1,31 (d, 6H, J=7,0 Hz); Preparação 30C: 2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etanol (260 mg, 87%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J=8,8, 7,5 Hz), 7,00 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,60-6,54 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,77 (t, 2H,

J=6,8 Hz), 3,00 (sept, 1H, J=6,6 Hz), 2,80 (t, 2H, J=6,8 Hz), 2,25 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Preparação 31

1-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-5-[4-(2-metóxi-1-metil-vinil)-3-metil-

5 fenoximetil]-1H-pirazol

A uma suspensão, na temperatura ambiente, de ter-butóxido de potássio (1,36 g, 12,12 mmols) em THF (30 mL) é adicionado cloreto de (metoximetil)trifenil fosfônio (4,14 g, 12,12 mmols). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, por 20 minutos. 1-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmétoksi]-2-metil-fenil}-etanona sólida (843 mg, 2,02 mmols) é adicionada e a reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação é finalizada com NH_4Cl , aquoso, saturado, e é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é particionado entre Et_2O e água. A camada aquosa é extraída com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas, concentradas sob pressão reduzida, e cromatografadas (0% a 30% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (836 mg, 93%) como uma mistura de isômeros E/Z. (Isômero Principal) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J=7,9 Hz), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,93 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,64-6,52 (m, 2H), 5,83 (q, 1H, J=1,3 Hz), 4,78 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,00 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,22 (s, 3H), 1,83 (d, 3H, J=1,3 Hz), 1,30 (d, 6H, J=7,0 Hz)

Preparação 32

4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzaldeído

O composto do título (1,51 g, 75%) é preparado essencialmente de acordo com a preparação do 1-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-5-[4-(2-metóxi-1-metil-vinil)-3-metil-fenoximetil]-1H-pirazol usando 5-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,09 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,31 (dd, 1H, J=8,6, 7,3 Hz), 6,71 (dd, 1H, J=8,6, 2,4 Hz), 6,61 (d, 1H, J=2,4 Hz), 4,89 (s, 2H), 3,01 (sept, 1H, J=6,6 Hz), 2,60 (s, 3H), 1,32 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Preparação 33

A uma solução, a 0°C, de 1-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-5-[4-(2-metóxi-1-metil-vinil)-3-metil-fenoximetil]-1H-pirazol (825 mg, 1,85 mmol) em THF (20 mL) é adicionado HCl concentrado (3 mL), gota-a-gota. Depois de 2 horas, a reação é diluída com água e o pH é ajustado para 7. A camada aquosa é extraída com Et₂O (2 x 200 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas para render o composto do título (764 mg, 96%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,58 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,88 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,66-6,61 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,73 (dq, 1H, J=7,0, 1,3 Hz), 2,99 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,27 (s, 3H), 1,35 (d, 3H, J=7,0 Hz), 1,30 (d, 6H, J=7,0 Hz).

Preparação 34

4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil]-acetaldeído

O composto do título (292 mg, rendimento quantitativo) é preparado essencialmente de acordo com a preparação do 2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propionaldeído usando 1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-5-[4-(2-metóxi-vinil)-3-metil-fenoximetil]-1H-pirazol. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,65 (t, 1H, J=2,2 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, J=8,8, 7,4 Hz), 6,98 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,65-6,58 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,60 (d, 2H, J=2,2 Hz), 3,00 (sept, 1H, J=7,0 Hz), 2,18 (s, 3H), 1,31 (d, 6H, J=7,0 Hz).

Preparação 35

4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzonitrila

A uma solução, na temperatura ambiente, de [2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol (2,50 g, 8,76 mmols) em DMF (15 mL) é adicionada 4-Flúor-2-metil-benzonitrila (1,18 g, 8,76 mmols), carbonato de cézio (5,71 g, 17,53 mmols). A mistura reacional é aquecida para 80°C, durante a noite. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é particionado entre Et₂O e água. A camada aquosa é extraída com EtO e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas, concentradas, e cromatografadas (0% a 20% de EtOAc/Hex) para render o

composto do título (2,13 g, 61%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,32 (dd, 1H, $J=9,0, 7,3$ Hz), 6,68-6,62 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,99 (sept, 1H, $J=7,0$ Hz), 2,46 (s, 3H), 1,31 (d, 6H, $J=7,0$ Hz)

Preparação 36

5 1-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-5-[4-(2-metóxi-vinil)-3-metil-fenoximetil]-1H-pirazol

A uma suspensão, na temperatura ambiente, de ter-butóxido de potássio (668 mg, 5,96 mmols) em THF (20 mL) é adicionado cloreto de (metoximetil)trifenil fosfônio (2,04 g, 5,96 mmols) e agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. 4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzaldeído sólido (400 mg, 0,992 mmol) é adicionado e a reação é agitada, à temperatura ambiente, durante a noite. A reação é finalizada com NH_4Cl , aquoso, saturado, e concentrada. O resíduo é particionado entre Et_2O e água. A camada aquosa é extraída com Et_2O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas, concentradas, e cromatografadas (SiO_2 120 g, 0% a 30% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (302 mg, 73%) como uma mistura de isômeros E/Z. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (isômero principal) δ 7,70 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J=12,8$ Hz), 6,60-6,52 (m, 2H), 5,82 (d, 1H, $J=12,8$ Hz), 4,78 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,00 (sept, 1H, $J=7,0$ Hz), 2,22 (s, 3H), 1,30 (d, 6H, $J=7,0$ Hz).

Preparação 37

1-(4-Metóxi-fenil)-butano-1,3-diona

A uma suspensão, a 0°C , de hidreto de sódio (853 mg, 21,8 mmols, 60% de dispersão em óleo) em THF (13 mL) é adicionado acetato de etila (2,03 mL, 20,8 mmols). A reação é agitada, à temperatura ambiente, por 1 hora. Uma solução de 4-metoxiacetofenona (1,56 g, 10,4 mmols), dibenzo-18-coroa-6 (62 mg, 0,016 mmol) e etanol (2 gotas) em THF (13 mL) é adicionado, gota-a-gota e a mistura reacional é aquecida para refluxo. Depois de 3 horas, a reação é resfriada para a temperatura ambiente, finalizada com NH_4Cl , aquoso, saturado, e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é particionado entre EtOAc (200 mL) e água (50 mL). A camada aquosa

é extraída com EtOAc (200 mL) e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas, e concentradas. O resíduo é purificado via cromatografia (0 a 20% de EtOAc/Hexanos) para render o composto do título (1,62 g, 81%). GC-ES/MS m/e 192.

5 Preparação 38

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

Uma mistura de tricicloexilfosfina (525 mg, 1,87 mmol), paládio bis(dibenzilidina) acetona (460 mg, 0,801 mmol) e dioxano (200 mL) é agitada à temperatura ambiente, por uma meia hora. À mistura reacional são adicionados 4-bromo-3-metil-fenol (5,00 g, 26,7 mmols), pinacolborano (7,45 g, 40,1 mmols) e acetato de potássio (3,93 g, 40,1 mmols). A mistura é aquecida para 80°C, por 20 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água, e extraída com éter. As frações de éter combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO_4), e evaporadas. O resíduo é purificado usando cromatografia “flash” (0 a 2% de MeOH/ CH_2Cl_2) para render o composto do título (1,6 g, 47%). Uma segunda purificação de frações impuras proporcionaram 2,76 g adicionais do composto do título, para um total de 4,36 g (70%). ES/MS m/e 233,3 (M-1).

Preparação 39

20 Éster metílico do ácido 6-Bromo-1H-indol-3-carboxílico

A uma solução de ácido 6-bromoindol-3-carboxílico (960 mg, 4,00 mmols) em metanol (9,5 mL) é adicionado (trimetilsilil)diazometano (solução 2,0M em hexanos, aproximadamente 9 mL) por 2 minutos, à temperatura ambiente. A mistura amarela é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é re-dissolvido em metanol e concentrado sob pressão reduzida, várias vezes, para dar o composto do título como um sólido (100%). ES/MS m/e 256,0 (M+2).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação de éster metílico do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico usando os materiais de partida apropriados.

30 Preparação 39A: Éster metílico do ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)-acético (710 mg, 99%), E/S m/e 266,2 (M-2). Preparação 39B: Éster metílico do ácido 5-

bromo-1H-indol-3-carboxílico, ES/MS m/e 255,9 (M+2).

Preparação 40

Éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico

Uma mistura de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (213 mg, 0,910 mmol), éster metílico do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (193 mg, 0,759 mmols) tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (57 mg, 0,046 mmol), DMF (2,7 mL), etanol (1,34 mL) e carbonato de potássio aquoso 2M (1,34 mL) é aquecida para 100°C, por 60 horas. A reação é resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e acidificada com HCl 1N. A solução resultante é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas. O resíduo é purificado com cromatografia "flash" eluindo com 25 a 40% de acetato de etila/heptano para dar o composto do título (134 mg, 63%). ES/MS m/e 280,3 (M-1).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico usando os materiais de partida apropriados.

Preparação 40A: Éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1H-indol-2-carboxílico, ES/MS m/e 296,1 (M+1); Preparação 40B: Éster metílico do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1H-indole-3-carboxílico, ES/MS m/e 252,1 (M-2); Preparação 40C: Éster metílico do ácido [5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético (180 mg, 60%), ES/MS m/e 296,1 (M+1); Preparação 40D: Éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, ES/MS m/e 297,3 (M-1); Preparação 40E: Éster metílico do ácido (4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-il)-acético (247 mg, 56%), ES/MS m/e 257,0 (M+1); Preparação 40F: éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico; composto com éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, ES/MS m/e 297,0 (M-1); Preparação 40G: Éster metílico do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,92 (s, 3H).

Preparação 41

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

Uma mistura de éster metílico do ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (100 mg, 0,394 mmol), carbonato de potássio (163 mg, 1,18 mmol) e DMF é agitada à temperatura ambiente e iodometano (30 μ L, 0,47 mmol) é adicionado e a reação é agitada por 30 minutos, diluída com diclorometano, e filtrada. O filtrado é concentrado sob vácuo, diluído com acetato de etila, e concentrado para dar o composto do título (105 mg, 99%). ES/MS m/e 270,0 (M+2).

Preparação 42

10 2- e 3-Acetil-6-bromobenzotiofeno

A uma solução de 6-bromobenzotiofeno (20 g, 93,8 mmols) e cloreto de acetila (8,84 g, 112,6 mmols) em 120 mL de 1,2-dicloroetano é adicionado, gota-a-gota, à temperatura ambiente, tetracloreto de estanho (1M em diclorometano, 112,6 mmols, 112,6 mL) sob nitrogênio. Depois de completada a adição, a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é vertida em um banho de gelo/água e é extraída com diclorometano. A fase orgânica é lavada com NaHCO₃ saturado, água, e salmoura, secada sobre MgSO₄ e evaporada. O resíduo bruto é purificado por cromatografia “flash”, usando 6:1 de hexano/EtOAc como uma mistura eluente. O composto do título (12 g, 50%) é obtido de uma mistura de 7:3 dos dois isômeros: 3-acetil-6-bromobenotiofeno e 2-acetil-6-bromobenzotiofeno. ES/MS 256 (M+2).

Preparação 43

25 Ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e Ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico

A uma solução, a 0°C, de hidróxido de sódio (13,64 g, 341 mmols) em água (94 mL, 5,22 mmols) é adicionado, lentamente, bromo (21,92 g, 137,18 mols). A mistura reacional é agitada a 0°C por 15 minutos. À mistura é adicionada, gota-a-gota, uma solução de 2- e 3-acetil-6-bromobenzotiofeno (10,00 g, 39,19 mmols) em dioxano (75 mL). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 2 horas seguido pela adição de 50 mL de solução de NaHSO₃ (40%) e então 10 mL de HCl. Um sólido

laranja é visualizado. O sólido é filtrado e é lavado com água e hexanos para dar o composto do título (7 g, 70%) como uma mistura de ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico em uma razão de 7:3. ES/MS m/e 258 (M+2).

5 Preparação 44

Éster metílico do ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e Éster metílico do ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico em uma razão

Uma solução da mistura do Ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e Ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico (6,5 g, 25,28 mmols) e ácido sulfúrico (4,65g, 47,43 mmols) em MeOH (100 mL) é aquecida para 65°C, durante a noite. Um sólido marrom claro é visualizado. A solução é resfriada para a temperatura ambiente. O sólido é filtrado e é lavado com MeOH para produzir o composto do título. O sólido é filtrado e é lavado com MeOH para produzir o composto do título (5,6 g, 83%) como uma mistura de éster metílico do ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e éster metílico do ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico em uma razão de 7:3. ES/MS m/e 272 (M+2).

Preparação 45

Éster metílico do ácido 3-(4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-il)-acrílico

Uma mistura de 4-bromo-3-metil-fenol (460 mg, 2,01 mmols), ácido [4-(E-3-metóxi-3-oxo-1-propen-1-il)fenil]borônico (486 mg, 2,21 mmols), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (232 mg, 0,201 mmol), carbonato de cézio (1,31 g, 4,02 mmols) e DMF (4,8 mL) é aquecida para 80°C, por 4,5 horas. A reação é resfriada para a temperatura ambiente e diluída com água e acidificada com HCl 1N. A solução resultante é extraída com éter. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio anidro e são purificadas via cromatografia "flash" eluindo com 1% de acetato de etila/heptano para dar o composto do título (108 mg, 20%). ES/MS m/e 267,3 (M-1).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 3-(4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-il)-acrílico, usando o material de partida apropriado.

Preparação 45A: Éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, LC-ES/MS m/e 296,0 (M+1); Preparação 45B: Éster metílico do ácido 3-(4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-il)-propiónico (457 mg, 78%), ES/MS m/e 283,3 (M-1); Preparação 45C: Éster metílico do ácido 3-(4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-3-il)-propiónico ES/MS m/e 269,2 (M+1); Preparação 45D: Éster metílico do ácido (4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-3-il)-acético, ES/MS m/e 255,2 (M-1); Preparação 45E: Éster metílico do ácido 3-(4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-3-il)-acrílico, ES/MS m/e 269,2 (M+1); Preparação 45F: Éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico; composto com éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, partindo de uma mistura de 7:3 de éster metílico do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico e éster metílico do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, MS m/z: 297,0 (M-1).

Preparação 46

15 Etapa A

Éster metílico do ácido 4'-benzilóxi-bifenil-3-carboxílico

A uma solução de 3-iodobenzoato de etila (2,5 g, 1 equiv.) em éter etileno glicol dimetílico (20 mL) são adicionados uma solução 2M de carbonato de sódio (40 mL), ácido 4-benziloxibenzeno borônico (2,5 g, 1,2 equiv.) e tetraquistrifenilfosfina paládio(0) (1,05 g, 0,1 equiv.). A mistura reacional é aquecida para refluxo por 2 horas. A mistura reacional é deixada resfriar para a temperatura ambiente e é diluída com 300 mL de solução a 50% de bicarbonato de sódio. O produto é extraído, três vezes, com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" eluindo com acetato de etila/hexanos (2:98 a 8:92) para dar o produto desejado (2,3 g, 76 um%) como sólido branco.

Etapa B

30 Éster etílico do ácido 4'-hidróxi-bifenil-3-carboxílico

A uma solução de Éster etílico do ácido 4'-benzilóxi-bifenil-3-carboxílico (2,3 g) em etanol/acetato de etila (3:1) (200 mL) é adicionado

paládio a 5% em carbono (300 mg). A mistura reacional é colocada sob uma atmosfera de hidrogênio (379,21 kPa (55 psi)) e é agitada em um aparelho Parr, por 2 horas. Ácido clorídrico concentrado (0,3 mL) é adicionado à mistura reacional. A mistura reacional é deixada prosseguir por 10 horas adicionais. Ácido trifluoracético (1 mL) e hidróxido de paládio a 20% em carbono (300 mg) são adicionados à mistura reacional e a reação é deixada agitar sob uma atmosfera de hidrogênio (413,69 kPa (60psi)). Depois de mais 80 horas, a mistura reacional é degaseificada com nitrogênio e é filtrada através de um plugue de sílica-gel, eluindo com 500 mL de acetato de etila e 500 mL de etanol. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é diluído com 400 mL de solução saturada de bicarbonato de sódio. O produto é extraído, três vezes, com cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título (1,6 g, 95%) como um sólido branco.

Preparação 47

Etapa A

Éster metílico do ácido 2'-amino-4'-metóxi-bifenil-4-carboxílico

A um éster etílico do ácido 4'-metóxi-2'-nitro-bifenil-4-carboxílico (4,00 g) suspenso em etanol (150 mL) e acetato de etila (150 mL) é adicionado paládio a 5% em carbono (0,300 g). A mistura reacional é colocada sob atmosfera de hidrogênio (344,74 kPa (50 psi)) e é agitada em um aparelho Parr. Depois de 18 horas, a mistura reacional é degaseificada com nitrogênio e é filtrada através de um plugue de sílica-gel, eluindo com 700 mL de acetato de etila e 600 mL de cloreto de etileno. O filtrado é evaporado para produzir o composto do título (3,52 g, >99%) como um sólido branco.

Etapa B

Éster metílico do ácido 2'-bromo-4'-metóxi-bifenil-4-carboxílico

A uma solução de nitrito de sódio (1,40 g) em sulfóxido de dimetila (50 mL) é adicionado éster metílico do ácido 2'-amino-4'-metóxi-bifenil-4-carboxílico (2,61 g). Depois de 5 minutos, a mistura reacional é tratada com uma solução de 4,7 mL de ácido bromídrico (48%) em 50 mL de sulfóxido de

dimetila. A reação é deixada sob agitação à temperatura, por 2 horas. A mistura reacional é diluída com uma solução de 20,0 g de carbonato de potássio dissolvido em 400 mL de água. O produto é extraído cinco vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" eluindo com hexanos/acetato de etila (99:1 a 86:14) para produzir o composto do título (1,00 g, 31%) como um sólido branco.

Etapa C

10 Éster metílico do ácido 2'-bromo-4'-hidróxi-carboxílico

A uma solução a 0°C de éster metílico do ácido 2'-bromo-4'-metóxi-bifenil-4-carboxílico (0,200 g) em cloreto de metileno (5 mL) é adicionado tribrometo de boro (0,176 mL). A mistura reacional é mantida a 0°C, por 2 horas. A mistura reacional é lentamente finalizada com 50 mL de metanol, diluída com 150 mL de ácido clorídrico 2N, e extraída três vezes com cloreto de metileno. As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título (0,180 g, 94%).

Preparação 48

20 Éster metílico do ácido 4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

A uma solução de 4-Bromo-3-metil fenol (0,300 g, 1 equiv.) em DMF (5 mL) são adicionados 4-metil éster ácido borônico (0,58 g, 2 equiv.), dppf (0,27, 0,3 equiv.), acetato de paládio (0,036 g, 0,1 equiv.), e carbonato de cézio (1,04 g, 2 equiv.). A mistura reacional é aquecida para 75°C por 1 hora. A reação é resfriada para a temperatura ambiente e é diluída com água. A solução resultante é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sobre pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado via cromatografia "flash" eluindo com 3% de acetato de etila em tolueno para dar o produto desejado (0,224 g, 58%). ES/MS m/e 241,3 (M-1).

Preparação 49

Éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Uma mistura de 4-metóxi-tiobenzamida (5 g, 30 mmols) e éster etílico do ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (4,6 mL, 33 mmols) em etanol é agitado sob refluxo durante a noite. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é triturado com éter para dar o composto do título como um sólido amarelo (5,8 g, 70%). LC-ES/MS m/e 278 (M+1).

Preparação 50

Éster metílico do ácido 2-(4-hidróxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A uma solução de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (550 mg, 2 mmols) em diclorometano (20 mL) a -80°C é adicionado BBr₃ (5 mL, solução 1M em diclorometano). A reação é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação é finalizada por adição de metanol e é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é particionado entre EtOAc e HCl 1N. A camada orgânica é concentrada e o resíduo é purificado por cromatografia (o a 30% de EtOAc em hexanos) para dar o composto do título como um sólido castanho (500 mg, 95%). LC-ES/MS m/e 264+1). RNM ¹R (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,27 (q, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,29 (t, 3H).

Preparação 51

Éster metílico do ácido 2-(4-hidróxi-fenil)-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico

O composto do título (57 mg, 12%) é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster etílico do ácido 2-(4-hidróxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico usando éster metílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico. LC-ES/MS m/e 283 (M+1).

Preparação 52

Éster 2-(4-metóxi-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ílico do ácido trifluorometanossulfônico

A uma solução de 2-(4-metóxi-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ol (512 mg, 2 mmols) em diclorometano (20 mL) a 0°C são adicionados trietilamina (0,58 mL, 5 mmols) e anidrido trifluorometanossulfônico (0,67 mL, 4 mmols). A reação é agitada à temperatura ambiente, durante a noite. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é re-dissolvido em EtOAc, lavados com NaOH 1N

seguido por HCl 1N. A camada orgânica é concentrada para dar o composto do título como um sólido castanho (800 mg, quant.).

Preparação 53

Éster metílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico

5 Uma mistura do éster 2-(4-metóxi-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ílico do ácido trifluór-metanossulfônico (750 mg), acetato de paládio (43 mg), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (97 mg), trietilamina (1,4 mL) em MeOH (8 mL) e DMSO (12 mL) é agitada sob atmosfera de monóxido de carbono (689,48 kPa (100 psi)) a 80°C por 4 horas. A mistura reacional é filtrada através de
10 um chumaço de Celite® e o filtrado é concentrado. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (0 a 20% de EtOAc em hexanos) para dar o composto do título como um sólido castanho, (500 mg, 87%). LC-ES/MS m/e 321 (M+Na).

Preparação 54

15 Éster metílico do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico
Etapa A

A uma mistura de ácido 4-metóxi-2-metilfenilborônico (912 mg, 6 mmols), éster metílico do ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (1,1 g, 5 mmols) e K₂CO₃ (1,38 g, 10 mmols) em tolueno (30 mL) e água (5 mL) é
20 borbulhado N₂ por 15 minutos seguido pela adição de tetraquis(trifenilfosfina)paládio (289 mg, 0,25 mmol). A mistura é agitada a 80°C sob N₂ durante a noite. A mistura reacional é filtrada através de um chumaço de Celite® eluindo com EtOAc. O filtrado combinado é concentrado sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por cromatografia em coluna (0-
25 15% de EtOAc em hexanos) para dar o éster metílico do ácido 5-(4-metóxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (540 mg, 39%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,63 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,78(dd, 1H, J = 2,8, J = 8,4 Hz), 4,79 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

30 Etapa B

A uma solução de éster metílico do ácido 5-(4-metóxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (540 mg, 2 mmols) em diclorometano (30

mL) a 0°C é adicionado BBr₃ em diclorometano (1N, 5,0 mL) e a mistura é agitada na temperatura ambiente, durante a noite. A reação é finalizada por adição de metanol e é evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna (0 a 20% de EtOAc em hexanos) para dar o éster metílico do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (420 mg, 82%).
 5 RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,62 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 7, Hz), 6,76 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,79 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico, usando o material de partida apropriado.

10 Preparação 54A: Éster metílico do ácido 5-(4-hidróxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 7,57 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,40 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,83 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 3,81 (s, 3H); Preparação 54B: Éster metílico do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-

15 tiofeno-2-carboxílico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,71 (s, 1H), 7,76 (d, 1H, J = 3,5 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 4,0 Hz), 6,72 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 2,6, J = 8,4 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); Preparação 54C: Éster metílico do ácido 5-(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico,

20 RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,33 (s, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 3,8 Hz), 6,96 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,82 (s, 3H); Preparação 54D: Éster metílico do ácido 5-(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-4-

metil-tiofeno-2-carboxílico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,26 (bs, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 2,6, 8,4 Hz), 3,82 (s, 3H), 2,03 (s, 3H); Preparação 54E: Éster metílico do ácido 2-(4-

25 hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 10,0 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,74 (s, 1H), 6,73 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,67 (s, 1H), 2,50 (s, 3H); Preparação 54F: Éster etílico do ácido 2-

(4-hidróxi-2-metil-fenil)-tiazol-5-carboxílico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,44 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,33 (q, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,30 (t, 3H); Preparação 54G: Éster metílico do ácido 6-(4-

30 hidróxi-2-metil-fenil)-nicotínico, RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,65 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,27 (dd, 1H, J = 2,2, J = 8,4 Hz), 7,62 (dd, 1H, J = 0,9, J = 8,4 Hz), 7,32

(d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,71 (s, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); Preparação 54H: Éster metílico do ácido 4'-hidróxi-2,2'-dimetil-bifenil-4-carboxílico, (700 mg, 82%), RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,94 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 1,7, J = 7,9 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,77 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 2,6, J = 7,9 Hz), 5,0 (bs, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,99 (s, 3H).

Preparação 55

Éster etílico do ácido 2-(4-hidróxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Etapa A

10 Uma mistura de 4-metóxi-tiobenzamida (5 g, 30 mmols) e éster etílico do ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (4,6 mL, 33 mmols) em etanol é agitada sob refluxo, durante a noite. A mistura reacional é concentrada e o resíduo triturado com éter para dar o éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico como um sólido amarelo, 5,8 g (70%). LC-MS: 278 (M+1).

Etapa B

20 A uma solução de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (550 mg, 2 mmols) em diclorometano (20 mL) a -80°C é adicionado BBr_3 (5 mL, solução 1M em diclorometano). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação é finalizada por adição de metanol e é concentrada. O resíduo é particionado entre EtOAc e HCl 1N. A camada orgânica é concentrada e purificada por cromatografia (0 a 30% de EtOAc em hexanos) para dar o composto do título como um sólido castanho, (500 mg, 95%). LC-MS: 264 (M+1); RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 10,22 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,27 (q, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,29 (t, 3H).

Preparação 56

Éster mtílico do ácido 4-[(4-hidróxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil}benzóico

30 A uma solução, na temperatura ambiente, de 4-amino-3-metil-fenol (1,0 g, 8,12 mmols) em MeOH (77 mL) é adicionado éster metílico do ácido 4-formil-benzóico (1,47 g, 8,93 mmols) e decaborano (329 mg, 2,68 mmols). A reação é agitada à temperatura ambiente. Depois de 2 horas,

formaldeído (1,23 mL, 16,93 mmols, 37% em água) e decaborano (329 mg, 2,68 mmols) são adicionados e a reação é agitada durante a noite. A reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado via cromatografia para render o composto do título (2,07 g, 90%). LC-ES/MS m/e 286,2 (M+1).

Preparação 57

Éster metílico do ácido 3-[(4-hidróxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil-benzóico

O composto do título é preparado essencialmente como descrito na preparação do éster metílico do ácido 4-[(4-hidróxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil-benzóico usando éster metílico do ácido 3-formil-benzóico (74% de rendimento). LC-ES/MS m/e 286,2 (M+1).

Preparação 58

Éster metílico do ácido 3-[2-(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-vinil]-benzóico

A uma solução de éster metílico do ácido 3-vinil-benzóico (0,300 g) em dimetilformamida (3 mL) são adicionados 4-bromo-3-metil fenol (0,35 g), tri(ortoluil)fosfina (0,06 g), Pd(dba)₂ (0,032 g), e trietilamina (0,26 mL). A reação é aquecida para 100°C, durante a noite. Mediante resfriamento para a temperatura ambiente, o solvente é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em acetato de etila. A camada orgânica é lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante é purificado via cromatografia eluindo com 300 mL de tolueno seguido por 250 mL de acetato de etila a 10% em tolueno para dar o composto do título (0,210 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, 1H), 7,71-7,69 (d, 1H), 7,53-7,51 (d, 1H), 7,48-7,44 (t, 1H), 7,38-7,34 (d, 1H), 6,96-6,92 (d, 1H), 6,77-6,72 (m, 2H), 5,26 (amplo 1H), 3,99 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Preparação 59

Éster metílico do ácido 2-alil-4-metil-benzóico

A uma solução de éster metílico do ácido 2-bromo-4-metil-benzóico (1,330 g, 5,81 mmols) em 5 mL de DMF e 50 mL de acetonitrila são adicionados alil tri-n-butil estanho (2,12 g, 6,39 mmols), PdCl₂(PPh₃)₂

(0,203 g, 0,29 mmol), e cloreto de lítio (0,493 g, 11,6 mmols). A mistura resultante é aquecida para 120°C por 8 horas. A reação é resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em diclorometano e purificado via cromatografia eluindo com 10% de acetato de etila em hexanos para dar 0,980 g (89%) do produto desejado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79-7,76 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,05-7,03 (d, 1H), 6,03-5,92 (m, 1H), 5,01 (dd, 1H), 4,99-4,98 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (dd, 1H), 3,70 (dd, 1H), 2,33 (s, 3H).

Preparação 60

10 Éster metílico do ácido 4-metil-2-(2-oxo-etil)-benzóico

A uma solução de éster metílico do ácido 2-alil-4-metil-benzóico (0,980 g, 5,15 mmols) em acetona (20 mL) e água (2,0 mL) são adicionado o óxido de N-metil morfolina (0,89 g, 7,57 mmols) e OsO₄ (1 mg). A mistura reacional resultante é agitada na temperatura ambiente por três horas. A 15 mistura reacional é diluída com acetato de etila (50 mL) e é lavada com Na₂S₂O₃ (1,0M, 20 mL). A camada orgânica é concentrada e o resíduo é dissolvido em THF (25 mL) e água (15 mL). À solução, NaIO₄ (3,24 g, 15,3 mmols) é adicionado e a mistura é agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado, diluído com acetato de 20 etila (60 mL), e lavado com Na₂S₂O₃ (1,0M, 20 mL). A camada orgânica é secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo bruto é purificado via cromatografia "flash" eluindo com 30-40% de acetato de etila em hexano para dar o composto do título (0,260 g, 26%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,74 (s, 1H), 7,94-7,92 (d, 1H), 7,15-7,13 (d, 25 1H), 7,00 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,35 (s, 3H),

A seguinte lista de compostos é preparada de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-metil-2-(2-oxo-etil)-benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 60A: Éster metílico do ácido 5-metóxi-2-(2-oxo-etil)-benzóico (29 30 %), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,12-7,10 (d, 1H), 7,14-7,00 (dd, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); Preparação 60B: Éster metílico do ácido 5-metil-2-(2-oxo-etil)-benzóico (29 %), RMN ¹H (400

MHz, CDCl_3) δ 9,74 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,31-7,29 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); Preparação 60C: Éster metílico do ácido 4-flúor-2-(2-oxo-etil)-benzóico (67 %), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,75 (s, 1H), 8,08-8,04 (dd, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,93-6,90 (dd, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,83 (s, 3H); Preparação 60D: Éster metílico do ácido 4-metil-3-(2-oxo-etil)-benzóico (21%), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,71 (s, 1H), 7,87-7,85 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,27-7,25 (d, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 2,29 (s, 1H), Preparação 60E: Éster metílico do ácido 4-flúor-3-(2-oxo-etil)-benzóico (44%), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,72 (s, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,88-7,86 (d, 1H), 7,12-7,08 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 2H); Preparação 60F: Éster metílico do ácido 2-flúor-5-(2-oxo-etil)-benzóico (30%), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,74 (t, 1H), 7,77-7,75 (dd, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,13-7,08 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 2H).

Preparação 61

15 Éster metílico do ácido 2-butóxi-5-(2-oxo-etil)-benzóico

Etapa A

A uma solução de éster metílico do ácido 5-bromo-2-hidróxi-benzóico (1,100 g, 4,76 mmols) em 5 mL de DMF são adicionados 1-iodobutano (1,31 g, 7,14 mmols) e carbonato de potássio (1,31 g, 9,52 mols).
20 A mistura resultante é aquecida para 80°C, por 12 horas. A reação é resfriada para a temperatura ambiente e finalizada com água (30 mL) e extraída com acetato de etila (30 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e são concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado via cromatografia eluindo com 15% de acetato de etila
25 em hexanos para dar 1,35 g (99%) do intermediário desejado, o éster metílico do ácido 5-bromo-2-butóxi-benzóico. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (d, 1H), 7,50-7,47 (dd, 1H), 6,82-6,80 (d, 1H), 4,00-3,96 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,79-1,73 (m, 2H), 1,57-1,46 (m, 2H), 0,96-0,93 (t, 3H).

Etapa B

30 O composto do título (30%) é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-metil-2-(2-oxo-etil)-benzóico usando éster metílico do ácido 5-bromo-2-butóxi-benzóico. RMN

^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,70 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,26-7,23 (dd, 1H), 6,94-6,92 (d, 1H), 4,02-3,99 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (d, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 0,96-0,93 (t, 3H).

Preparação 62

5 Éster metílico do ácido 4-butoxi-3-(2-oxo-etil)-benzóico

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido butóxi-5-(2-oxo-etil)-benzóico (52%) usando éster metílico do ácido 3-bromo-4-hidróxi-benzóico. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,67 (d, 1H), 7,98-7,95 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 6,89-6,87 (d, 1H), 4,03-4,01 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,65 (d, 2H), 1,76-1,73 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 0,96-0,92 (t, 3H).

Preparação 63

Éster metílico do ácido 2-alil-5-metóxi-benzóico

A uma solução, na temperatura ambiente, de éster metílico do ácido 2-bromo-5-metóxi-benzóico (750 mg, 3,02 mmols) em benzeno (2 mL) são adicionados aliltri-n-butil estanho (1,16 mL, 3,73 mmols) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (174 mg, 0,157 mmol, 5% molar). A mistura reacional é aquecida em um tubo vedado para 100°C. Depois de 3 horas, a reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é cromatografado (0% a 10% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (451 mg, 73%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, 1H, $J=2,6$ Hz), 7,18 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,00 (dd, 1H, $J=8,6, 2,9$ Hz), 6,04-5,93 (m, 1H), 5,03-4,94 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,70-3,65 (m, 2H).

Preparação 64

25 Éster metílico do ácido 5-metóxi-2-propil-benzóico

A uma suspensão, na temperatura ambiente, de paládio a 10% em suporte de carbono (245 mg) em MeOH (5 mL) é adicionada uma solução de éster metílico do ácido 2-alil-5-metóxi-benzóico (440 mg, 2,13 mmols) em MeOH (5 mL) em uma porção. A reação é colocada sob atmosfera de hidrogênio gasoso e agitada durante a noite. A mistura reacional é filtrada através de Celite® e concentrada para render o composto do título (361 mg, 81%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, 1H, $J=3,1$ Hz), 7,15 (d, 1H, $J=8,4$

Hz), 6,97 (dd, 1H, J=8,6, 2,9 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J=7,5 Hz).

Preparação 65

Éster metílico do ácido 5-hidróxi-2-propil-benzóico

5 A uma solução, a -78°C, de éster metílico do ácido 5-metóxi-2-propil-benzóico (350 mg, 1,68 mmol) é adicionado tribrometo de boro (840 µL, 8,40 mmols, 1,0M em DCM) gota-a-gota. A mistura reacional é aquecida para a temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é finalizada com a adição gota-a-gota de MeOH e é agitada à temperatura ambiente
10 por 30 minutos. A reação é concentrada e o resíduo é particionado entre EtOAc e água. A camada aquosa é extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas, concentradas, e cromatografadas (0% a 20% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (274 mg, 84%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, 1H, J=2,6 Hz), 7,11 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,92 (dd, 1H, J=8,4, 3,1 Hz), 6,92 (dd, 1H, J=8,4, 3,1 Hz), 3,88 (s, 3H), 2,87-2,81 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, J=7,3 Hz).
15

Preparação 66

Éster metílico do ácido 4-hidróxi-2-metil-benzóico

20 O composto do título (77%) é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 5-hidróxi-2-propil-benzóico usando éster metílico do ácido 4-metóxi-2-metil-benzóico. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91-7,86 (m, 1H), 6,72-6,67 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

25 Preparação 67

Éster metílico do ácido 4-metóxi-2-metil-benzóico

30 A uma suspensão, na temperatura ambiente, do ácido 4-metóxi-2-metil-benzóico (1,0 g, 6,02 mmols) em MeOH (10 mL) é adicionado cloreto de tionila (1,10 mL, 15,04 mmols), gota-a-gota. A mistura reacional é aquecida para refluxo. Depois de 3 horas, a reação é concentrada e o resíduo é particionado entre EtOAc e NaHCO₃. A camada aquosa é extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, se-

cadadas (MgSO₄), filtradas e concentradas para render o composto do título (877 mg, 81%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95-7,91 (m, 1H), 6,77-6,72 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

5 A seguinte lista de compostos é preparada de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-metóxi-2-metil-benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 67A: Éster metílico do ácido 1-p-tolil-ciclopropanocarboxílico (98%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (d, 2H, J=7,9 Hz), 7,13 (d, 2H, J=8,4 Hz), 3,62 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,60-1,57 (m, 2H), 1,19-1,15 (m, 2H);

10 Preparação 67B: Éster metílico do ácido 2-metil-2-p-tolil-propiónico (84 %), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,14 (d, 2H, J=8,4 Hz), 3,65 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (s, 6H); Preparação 67C: Éster metílico do ácido 2-bromo-4-metil-benzóico, (quantitativo), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J=0,9 Hz), 7,15 (dd, 1H, J=7,6, 1,7 Hz),
15 3,91 (s, 3H), 2,36 (s, 3H),

Preparação 68

Éster metílico do ácido 2-(4-bromometil-fenil)-2-metil-propiónico

A uma solução em refluxo de éster metílico do ácido 2-metil-2-p-tolil-propiónico (892 mg, 4,64 mmols) e N-bromosuccinimida (826 mg, 4,64
20 mmols) em CCl₄ (120 mL) é adicionada 2,2'-azobisisobutironitrila (12 mg, 0,073 mol). Depois de 5 horas, a reação é concentrada e o resíduo é cromatografado (SiO₂, 120 g, 5% a 20% de EtOAc/Hex) para render o compostos do título (906 mg, 72%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (m, 4H), 4,48 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).

25 A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 2-(4-bromometil-fenil)-2-metil-propiónico usando o material de partida apropriado.

Preparação 68A: Éster metílico do ácido 1-(4-bromometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (91%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,30 (m, 4H), 4,49 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,20-1,16 (m, 2H); Prepa-
30 ração 68B: Éster metílico do ácido 2-bromo-4-bromometil-benzóico (74%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,69 (d, 1H, J=1,3 Hz),

7,38 (dd, 1H, J=8,4, 1,8 Hz), 4,42 (s, 2H), 3,93 (s, 3H).

Preparação 69

Éster metílico do ácido 2-(4-formil-fenil)-2-metil-propiónico

A uma solução na temperatura ambiente de éster metílico do
 5 ácido 2-(4-bromometil-fenil)-2-metil-propiónico (275 mg, 1,01 mmol) em DM-
 SO (8 mL) é adicionado bicarbonato de sódio (127 mg, 1,52 mmol). A mistu-
 ra reacional é aquecida para 120°C. Depois de 3 horas, a reação é concen-
 trada e o resíduo é particionado entre EtOAc e NaHCO₃. A camada aquosa
 é extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas
 10 com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas, concentradas, e cromatografadas
 (0% a 20% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (179 mg, 86%).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 7,85 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,50 (d,
 2H, J=8,4 Hz), 3,67 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de
 15 acordo com o éster metílico do ácido 2-(4-formil-fenil)-2-metil-propiónico u-
 sando o material de partida apropriado.

Preparação 69A: Éster metílico do ácido 1-(4-formil-fenil)-
ciclopropanocarboxílico (89 %), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H),
 7,83 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,51 (d, 2H, J=8,4 Hz), 3,64 (s, 3H), 1,70-1,65 (m,
 20 2H), 1,25-1,21 (m, 2H); Preparação 69B: Éster metílico do ácido 2-bromo-4-
formil-benzóico (52%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,02 (s, 1H), 8,14 (d,
 1H, J=1,3 Hz), 7,90 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,86 (dd, 1H, J=6,9, 1,0 Hz), 3,97 (s,
 3H).

Preparação 70

Éster metílico do ácido 4-(2-metóxi-vinil)-benzóico

A uma suspensão, na temperatura, de ter-butóxido de potássio
 (2,05 g, 18,7 mmols) em THF (60 mL) é adicionado o cloreto de (metoxime-
 til)trifenil fosfônio (6,26 g, 18,27 mmols). A mistura reacional é agitada à
 temperatura ambiente, por 20 minutos. 4-Formilbenzoato de metila sólido
 30 (1,0 g, 6,09 mmols) é adicionado e a reação é agitada à temperatura ambi-
 ente. A mistura reacional é finalizada com NH₄Cl, aquosa, saturada e con-
 centrada. O resíduo é particionado entre Et₂O e água. A camada aquosa é

extraída com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura, secada (MgSO₄), filtradas, concentradas, e cromatografadas (0% a 30% de EtOAc/Hex) para render o composto título (939 mg, 80%) como uma mistura dos isômeros E/Z.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,82 (dd, 1H, J=7,9, 1,3 Hz), 8,04 (dd, 1H, J=7,9, 0,9 Hz), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J=12,8 Hz), 6,74 (d, 1H, J=12,8 Hz), 6,22 (d, 1H, J=7,0 Hz), 6,06 (d, 1H, J=7,0 Hz), 3,89 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

10 A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-(2-metóxi-vinil)benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 70A: Éster metílico do ácido 3-(2-metóxi-vinil)-benzóico (73 %), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 3H), 15 7,40-7,27 (m, 3H), 7,09 (d, 2H, J=13,1 Hz), 6,17 (d, 1H, J=7,1 Hz), 5,81 (d, 1H, J=12,7 Hz), 5,23 (d, 1H, J=7,0 Hz), 3,89 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 3H); Preparação 70B: Éster metílico do ácido 3-(2-metóxi-vinil)-benzóico (60 %), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,82 (dd, 1H, J=7,9, 1,3 Hz), 8,04 (dd, 1H, J=7,9, 0,9 Hz), 7,41-7,39 (m, 20 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,99 (d, 1H, J=12,8 Hz), 6,74 (d, 1H, J=12,8 Hz), 6,22 (d, 1H, J=7,0 Hz), 6,06 (d, 1H, J=7,0 Hz), 3,89 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Preparação 71

Éster metílico do ácido 4-(2-oxo-etil)-benzóico

25 A uma solução, a 0°C, de éster metílico do ácido 4-(2-metóxi-vinil)-benzóico (930 mg, 4,84 mmols) em THF (50 mL) é adicionado HCl concentrado (7 mL), gota-a-gota. Depois de 2 horas, a reação é diluída com água e o pH é ajustado para 7. A camada aquosa é extraída com Et₂O (2 x 200 mL). As camadas orgânicas são lavadas com salmoura, secadas (Mg-
30 SO₄), filtradas, concentradas, e cromatografadas (0% a 30% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (613 mg, 71%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,77 (t, 1H, J=2,2 Hz), 8,04 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,30 (d, 2H, J=8,8 Hz), 3,92

(s, 3H), 3,77 (d, 2H, J=2,2 Hz).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-(2-oxo-etil)benzóico usando o material de partida apropriado.

- 5 Preparação 71A: Éster metílico do ácido 3-(2-oxo-etil)-benzóico (59 %), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (t, 1H, J=2,2 Hz), 7,98 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,91 (s, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,77 (d, 2H, J=2,2 Hz); Preparação 71B: Éster metílico do ácido 2-(2-oxo-etil)-benzóico (62 %), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (t, 1H, J=1,3 Hz), 8,13-8,05 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 4,07 (d, 2H, J=1,3 Hz), 3,88 (s, 3H).

Preparação 72

Éster metílico do ácido (4-mercapto-fenil)-acético

- 15 A uma solução, na temperatura ambiente, de Ácido 4-mercaptofenilacético (5,0 g, 29,72 mmols) em MeOH (250 mL) é adicionado ácido sulfúrico (1,25 mL). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A reação é concentrada e o resíduo é particionado entre Et_2O e água. A camada aquosa é extraída com EtO_2 e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas, 20 concentradas, e cromatografadas (0% a 30% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (3,69 g, 68%), RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,21 (d, 2H, J=7,9 Hz), 7,12 (d, 2H, J=8,4 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Preparação 73

1-(4-Benzilóxi-2-metil-fenil)-etanona

- 25 A uma solução de Hidróxi-2'-metilacetofenina (5,508 g, 0,037 mol) em DMF (10 L) é adicionado carbonato de cério (23,8 g, 0,073 mol). A reação é agitada na temperatura ambiente, por 10 minutos. Brometo de benzoíla (4,36 mL, 0,037 mol) é adicionado e depois de 1 hora, à temperatura ambiente, a reação é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em acetato de etila e água. As camadas são separadas e a fase orgânica 30 é lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título. ES/MS m/e

241,0 (M+1).

Preparação 74

Éster etílico do ácido do ácido (E/Z)-3-(4-benzilóxi-2-metil-fenil)-but-2-enóico

A uma solução de fosfonoacetato de trietila (1,25 mL, 0,006 mol) em DMF (5 mL) é adicionado hidreto de sódio (0,25 g, 0,006 mol). Depois de 30 minutos, 1-(4-benzilóxi-2-metil-fenil)-etanona (0,5 g, 0,002 mol) é adicionada e a reação é aquecida para 80°C durante a noite. Mediante resfriamento, água é adicionada seguida por HCl 1N. A camada aquosa é extraída duas vezes com acetato de etila e as camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar o composto do título. RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,27 (t, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,4 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 5,0 (s, 2H), 5,72 (s, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,8 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,27-7,45 (m, 5H).

Preparação 75

Éster etílico do ácido (+/-)-3-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-butírico

A uma solução de Éster etílico do ácido (+/-)-3-(4-benzilóxi-2-metil-fenil)-but-2-enóico em álcool etílico é adicionado paládio a 10% em carbono. A reação é colocada sob 413,8 kPa de hidrogênio gasoso, por 6 horas. O catalisador é filtrado sobre terra diatomácea e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para dar o composto do título. ES/MS m/e 221,0 (M-1).

Preparação 76

Éster etílico do ácido (+/-)-3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmétoxi]-2-metil-fenil}-butírico

A uma solução do Éster etílico do ácido (+/-)-3-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-butírico (0,366 g, 0,748 mmol) em DMF (4 mL) é adicionado carbonato de cézio (1,1 g, 1,5 mmol). Depois de 5 minutos à temperatura ambiente, 5-Clorometil-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol (0,50 g, 0,748 mmol) é adicionado e a reação é aquecida para 50°C, durante a noite. Mediante resfriamento, água é adicionada seguida por HCl 1N. A mistura resultante é extraída, duas vezes, com acetato de etila e as camadas orgânicas são combinadas e são lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio,

filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" eluindo com 3-5% de acetato de etila/tolueno para dar o composto do título. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,113-1,163 (m, 6H), 1,26 (d, 6H), 2,399-2,532 (m, 2H), 2,952 (m, 1H), 3,388 (m, 1H), 4,024 (q, 2H), 4,741 (s, 2H), 6,513 (d, 1H), 6,544 (dd, 1H), 6,970 (d, 1H), 7,264 (t, 1H), 7,372 (d, 2H), 7,661 (s, 1H).

Preparação 77

(+/-)-3-{4-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi}-2-metil-fenil}-butan-1-ol

Éster etílico do ácido (+/-)-3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-butírico (0,581 g, 1,19 mmol) é dissolvido em THF (15 mL) e álcool metílico (3 mL). Boroidreto de sódio é adicionado em porções até que um excesso tenha sido adicionado. Depois da agitação à temperatura ambiente por 3 dias, a reação é finalizada com água, seguida por HCl 1N. A mistura resultante é extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" eluindo com 5-10% de acetato de etila:tolueno para dar o composto do título. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,134 (d, 3H), 1,262 (d, 6H), 1,456 (s, 2H), 1,764 (m, 2H), 2,223 (s, 3H), 2,939-3,039 (m, 2H), 3,476-3,539 (m, 2H), 4,747 (s, 2H), 6,516 (d, 1H), 6,559 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,263 (t, 1H), 7,372 (d, 2H), 7,663 (s, 1H).

Preparação 78

Éster 3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-butílico do ácido (+/-)-3-nitro-benzenossulfônico

A uma solução de (+/-)-3-{4-[2-(2,6-Diclorofenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-butan-1-ol (0,245 g, 0,548 mmol) em diclorometano (10 mL) é adicionada trietilamina (0,15 mL, 1,09 mL). Depois de dez minutos, cloreto de m-nitrobenzeno sulfonila (0,243 g, 1,09 mmol) é adicionado. A reação é agitada, à temperatura ambiente, por 4 horas e a mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em acetato de etila e é lavado com água e salmoura, secado sobre sulfato de

magnésio, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida para dar o composto do título. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,1 (d, 3H), 1,28 (d, 6H), 1,62 (s, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,91-3,039 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H), 4,04-4,12 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,65 (t, 3H), 8,1 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,63 (s, 1H).

Preparação 79

Éster 3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]—2-metil-fenil}-butílico do ácido (+/-)-tolueno-4-sufônico

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster 3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-butílico do ácido (+/-)-3-nitro-benzenossulfônico usando o material de partida apropriado. RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,057 (d, 3H), 1,264 (d, 6H), 1,825 (q, 2H), 2,145 (s, 3H), 2,394 (s, 3H), 2,969 (q, 2H), 3,813 (m, 1H), 3,935 (m, 1H), 4,744 (s, 2H), 6,477 (d, 1H), 6,494 (dd, 1H), 6,864 (d, 1H), 7,26 (t, 3H), 7,373 (d, 2H), 7,682 (d, 3H).

Preparação 80

Éster metílico do ácido 4-[1-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-etilamino]-benzóico

Uma mistura de 4-aminobenzoato de metila (260 mg, 1,72 mmol) e 4'-hidróxi-2'-metil acetofenona em ácido acético glacial (8 mL) é aquecida para 50°C, por 50 minutos. A mistura é resfriada para a temperatura ambiente e triacetóxi boroidreto de sódio (750 mg, 3,54 mmols) é adicionado. Depois de 20 horas, triacetóxi boroidreto de sódio (750 mg, 3,54 mmols) é adicionado. Novamente, depois de 24 horas, mais triacetóxi boroidreto de sódio (750 mg, 3,54 mmols) é adicionado. Depois de sete horas, a mistura é concentrada e o resíduo é particionado entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com acetato de etila (2x). As camadas de acetato de etila combinadas são secadas (MgSO_4) e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" para proporcionar o composto do título (84 mg, 17%). RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz), δ 9,06 (s, 1H), 7,55 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,02 (d, 8,4 Hz, 1H), 6,87 (d, 6,8 Hz, 1H), 6,51-6,39 (m, 4H), 4,53 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,31 (d, 6,4 Hz, 3H).

Preparação 81Éster etílico do ácido 3-(4-hidróxi-2-metil-benzilamino)-benzóico

Etapa A

Uma mistura de 2-metil-4-benzilóxi benzaldeído (1,22 g, 5,39 mmols) e 3-amino benzoato de etila (912 mg, 5,52 mmols) em ácido acético glacial (40 mL) é agitada por 30 minutos. À mistura, triacetóxi boroidreto de sódio (1,25 g, 5,90 mmols) é adicionado. Depois de 20 horas, a mistura é concentrada e o resíduo é particionado entre acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com acetato de etila (2x). As camadas de acetato de etila combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" para dar o intermediário de benzila (1,6 g, 80%).

Etapa B

A uma solução do intermediário de benzila da etapa A (471 mg, 1,25 mols) em acetato de etila (20 mL) sob nitrogênio é adicionado paládio a 10% em carbono (80 mg). A mistura é evacuada e é agitada sob hidrogênio, durante a noite. A mistura é filtrada sobre Celite® e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o produto de título como um sólido (300 mg, 84%). ES/MS m/e 284,3 (M-1).

20 Preparação 82Éster metílico do ácido 4-(4-hidróxi-2-metil-benzilamino)-benzóico

O composto do título (546 mg, 91%) é preparado essencialmente de acordo com o procedimento para o éster etílico do ácido 3-(4-hidróxi-2-metil-benzilamino)-benzóico usando 2-metil-4-benzilóxi benzaldeído e 4-amino benzoato de metila. ES/MS m/e 270,3 (M-1).

25 Preparação 83Éster metílico do ácido 4-formil-2-pent-1-inil-benzóico

A uma solução, na temperatura ambiente, de éster metílico do ácido 2-bromo-4-formil-benzóico (500 mg, 2,05 mmols) em DMF degaseificado (5 mL) são adicionados trietilamina (2,0 mL, 14,35 mmols), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (144 mg, 0,205 mmol, 10% molar), iodeto de cobre(I) (20 mg, 0,103 mmol, 5% molar), e 1-Pentina (406 µL, 4,10 mmols). A

mistura reacional é aquecida para 80°C em um tubo vedado. Depois de 2 horas, a reação é concentrada e o resíduo é cromatografado (0% a 10% de EtOAc/Hex) para dar o composto do título (279 mg, 59%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,03 (s, 1H), 8,02-7,98 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H, J=7,9, 1,8 Hz), 3,95 (s, 3H), 2,48 (t, 2H, J=7,0 Hz), 1,73-1,63 (m, 2H), 1,09 (t, 3H, J=7,5 Hz).

Preparação 84

Éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico

Sob atmosfera de N₂, uma autoclave Parr de 1 L carregada com acetato de paládio(II) (2,19 g, 0097 mmol) e butil-1-diadamantilfosfina (10,42 g, 0,291 mol) em tolueno (100 mL). A essa mistura são adicionados éster metílico do ácido (4-bromo-2-metil-benzóico (222 g, 0,969 mol) e tetrametilenodiamina (97,1 mL, 0,63 equiv.) em tolueno (325 mL). A autoclave é vedada e removida da atmosfera de N₂. À autoclave, foi aplicada uma pressão constante de SynGas[®] (iguala à mistura de CO₂/H₂, 517,107 kPa (75 psi)). A reação é agitada por 18 horas a 85°C. A mistura bruta é filtrada através de um chumaço de Celite[®] e é lavada com CH₂Cl₂ até ficar clara. O solvente é removido sob pressão reduzida para produzir um óleo vermelho (86%) que cristalizará em repouso. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,6 (3H, s), 3,85 (3H, s), 7,65-8,0 (3H, m), 10,0 (1H, s).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 84A: Éster metílico do ácido 2-benzilóxi-4-formil-benzóico (384 mg, 86 %), LC-ES/MS m/e 293,0 (M+23); Preparação 84B: Éster metílico do ácido 4-formil-2-trifluormetil-benzóico (1,29 g, 92 %), LC-ES/MS m/e 233,3 (M+1); Preparação 84C: Éster metílico do ácido 3-formil-5-trifluormetil-benzóico (0,5 g, 78 %), RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 3,95 (3H, s), 8,25 (1H, s), 8,5 (1H, s), 8,7 (1H, s), 10,1 (1H, s).

Preparação 85

(4-Iodo-3-metil-fenil)-metanol

A uma solução de Ácido 4-iodo-3-metil-benzóico (5,2 g, 20 mmols) em THF (30 mL) é adicionado o complexo 2,0M de borano-sulfeto de

dimetila em THF (40,0 mL, 80 mmols) gota-a-gota. A mistura é agitada durante a noite. A mistura reacional é finalizada cuidadosamente a 0°C com metanol (20 mL) e a mistura é evaporada à secura, sob pressão reduzida. O resíduo é particionado entre EtOAc (80 mL) e água (60 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (50 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" (gradiente de EtOAc/Hexano) para produzir o composto do título como um sólido branco (4,7 g, 95%). RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 2,4 (3H, s), 4,55 (2H, s), 6,8-7,75 (3H, m).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do (4-iodo-3-metil-fenil)-metanol usando o material de partida apropriado.

Preparação 85A: (4-iodo-3-trifluormetil-fenil)-metanol (2,1 g, 92 %), RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 2,18 (1H, s), 4,8 (2H, s), 7,4-8,0 (3H, m); Preparação 85B: (3-iodo-5-trifluormetil-fenil)-metanol (2,1 g, 92 %), RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 2,7 (1H, s), 4,65 (2H, s), 7,5-7,85 (3H, m).

Preparação 86

Éster metílico do ácido 4-hidroximetil-2-metil-benzóico

A um reator de pressão Parr de hastelloy de 50 mL são adicionados acetato de paládio (0,161 g, 0,7 mmol), 1,4-bis-(difenilfosfino)butano (DPPB) (0,363 g, 0,85 mmol), (4-iodo-3-metil-fenil)-metanol (1,80 g, 7,25 mols), metanol seco (10,0 mL), trietilamina seca (5,25 mL, 37,7 mmols) e acetonitrila seca (15,0 mL). O vaso de reação é evacuado e preenchido com nitrogênio (4X). A seguir, o vaso de reação é evacuado e preenchido com monóxido de carbono (4X). O vaso reacional é pressurizado com monóxido de carbono (690 kPa manométricos, 100 psig), vedado, e agitado à 100°C, por 4 horas, enquanto a pressão do monóxido de carbono é mantida em 689,475 kPa manométricos (100 psig). A reação é resfriada para a temperatura ambiente e o monóxido de carbono é retirado por ventilação do vaso de reação. Depois da filtração, o filtrado é concentrado para um resíduo. O resíduo é particionado entre EtOAc (50 mL) e água (50 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (50 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob

pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado via cromatografia “flash” para produzir o composto do título como um xarope (1,18 g, 90%). LC-ES/MS m/e 181,3 (M+1).

5 A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-hidroximetil-2-metil-benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 86A: Éster metílico do ácido 2-benzilóxi-4-hidroximetil-benzóico (450 mg, 40 %), LC-ES/MS m/e 273,0 (M+1); Preparação 86B: Éster metílico do ácido 4-metil-naftaleno-1-carboxílico (3,85 g, 85 %), LC-ES/MS m/e 201,0 (M+1); Preparação 86C: Éster metílico do ácido 4-hidroximetil-2-trifluormetil-benzóico (1,42 g, 87 %), LC-ES/MS m/e 235,0 (M+1); Preparação 86D: Éster metílico do ácido 3-hidroximetil-5-trifluormetil-benzóico (0,65 g, 24 %), RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 3,05 (1H, br s), 3,9 (3H, s), 4,7 (2H, s), 7,75 (1H, s), 8,1 (2H, s); Preparação 86E: Éster metílico do ácido 2-benzoil-4-metil-benzóico (67 g, 49 %), LC-ES/MS m/e 255,3 (M+1).

Preparação 87

Éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico

A uma solução, a 0°C, de éster metílico do ácido 4-hidroximetil-2-metil-benzóico (0,49 g, 2,7 mmols) em cloreto de metileno (8,0 mL) são adicionados bicarbonato de sódio (0,46 g, 5,4 mmols) e periodinano de Dess-Martin (0,14 g, 3,3 mmols), seqüencialmente. A mistura é agitada, na temperatura ambiente, por 1,0 h e é finalizada com água (2,0 mL). A mistura é particionada entre CH₂Cl₂ (30 mL) e água (30 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (30 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado via cromatografia “flash” para produzir o composto do título como xarope (0,35 g, 72%). RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 2,6 (3H, s), 3,85 (3H, s), 7,65-8,0 (3H, m), 10,0 (1H, s).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 87A: Éster metílico do ácido 2-Bromo-4-formil-benzóico (440 mg, 61 %), LC-ES/MS m/e 261,0 (M+18); Preparação 87B: Éster metílico do áci-

do 2-butóxi-4-formil-benzóico (240 mg, 90 %), LC-ES/MS m/e 237,3 (M+1);

Preparação 87C: Éster metílico do ácido 2-butilamino-4-formil-benzóico

(550 mg, 87 %), LC-ES/MS m/e 250,3 (M+1), 248,3 (M-1); Preparação 87D:

Éster metílico do ácido 4-formil-2-(propano-1-sulfonilamino)-benzóico (447

5 mg, 82%), LC-ES/MS m/e 303,3 (M+18), 284,3 (M-1).

Preparação 88

Éster metílico do ácido 3-benzilóxi-4-iodo-benzóico

A mistura do éster metílico do ácido 3-hidróxi-4-iodo-benzóico

(1,2 g, 4,3 mmols), carbonato de potássio (1,78 g, 13 mmols), acetona (15,0

10 mL), brometo de benzila (1,5 g, 8,6 mmols), e TBAI (0,05 g) é aquecida para

50°C, durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida. O resí-

duo é particionado entre EtOAc (30 mL) e água (30 mL). A fase orgânica é

lavada com salmoura (20 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob

pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado via cromatografia

15 "flash" para produzir o composto do título como um sólido branco (1,58 g,

99%). LC-ES/MS m/e 386,0 (M+1).

Preparação 89

3-Benzilóxi-4-iodo-fenil)-metanol

A mistura de éster metílico do ácido 3-benzilóxi-4-iodo-benzóico

20 (1,58 g, 4,3 mmols), hidróxido de lítio (0,52 g, 21 mmols), THF (10 mL), Me-

OH (10 mL) e água (10 mL) é agitada à temperatura ambiente por 2,0 horas

e é acidificada com HCl 1,0M. A mistura é particionada entre EtOAc (30 mL)

e água (30 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (20 mL), secada

(Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para dar o produto

25 intermediário. O produto intermediário é dissolvido em THF (20 mL), e é tra-

tado com complexo 2,0M de borano-sulfeto de dimetila em THF (10 mL, 20

mmols), durante a noite. A mistura reacional é finalizada cuidadosamente a

0°C com metanol (10 mL) e é evaporada à secua sob pressão reduzida. O

resíduo é particionado entre EtOAc (30 mL) e água (30 mL). A fase orgânica

30 é lavada com salmoura (30 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada

sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado via cromato-

grafia "flash" para produzir o composto de título como sólido branco (1,32 g,

90%). LC-ES/MS m/e 358,0 (M+18).

Preparação 90

Éster metílico do ácido 2-isopropóxi-4-metil-benzóico

A uma mistura do éster metílico do ácido 2-hidróxi-4-metil-
 5 benzóico (1,0 g, 6,0 mmols), trifenilfosfina (1,9 g, 7,2 mmols), e isopropanol
 (0,72 g, 12,0 mmols) em THF (10,0 mL) é adicionado DIAD (1,45 g, 7,2
 mmols), gota-a-gota, a 0°C. A mistura é agitada, à temperatura ambiente
 durante a noite. A mistura é evaporada à secura sob pressão reduzida. O
 resíduo é particionado entre EtOAc (50 mL) e água (50 mL). A fase orgânica
 10 é lavada com salmoura (50 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob
 pressão para um resíduo. O resíduo é purificado via cromatografia “flash”
 para produzir o composto do título como sólido branco (1,4 g, 96%). LC-
 ES/MS m/e 209,0 (M+1).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de
 15 acordo com a preparação do éster metílico do ácido 2-isopropóxi-4-metil-
 benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 90A: Éster metílico do ácido 2-butóxi-4-metil-benzóico (1,0 g, 74
 %), LC-ES/MS m/e 223,3 (M+1); Preparação 90B: Éster metílico do ácido 2-
 butóxi-5-metil-benzóico (0,85 g, 64 %), LC-ES/MS m/e 223,3 (M+1); Prepa-
 20 ração 90C: Éster metílico do ácido 5-butóxi-isoftálico (2,1 g, 83 %), LC-
 ES/MS m/e 284,0 (M+1).

Preparação 91

Éster metílico do ácido 4-bromometil-2-isopropóxi-benzóico

A mistura do éster metílico do ácido 2-isopropóxi-4-metil-
 25 benzóico (1,0 g, 4,8 mmols), peróxido de dibenzoíla (100 mg), e NBS (0,85
 g, 4,8 mmols) em CCl₄ (20 mL) é aquecida a 70°C, durante a noite. O sólido
 é filtrado e o filtrado é concentrado para um resíduo. O resíduo é purificado
 via cromatografia “flash” para produzir o composto do título como sólido
 branco (0,7 g, 51%). LC-ES/MS m/e 287,0 (M+1).

30 A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de
 acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-bromometil-2-
 isopropóxi-benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 91A: Éster metílico do ácido 4-bromometil-2-butóxi-benzóico (0,6 g, 52 %), LC-ES/MS m/e 301,0 (M+1); Preparação 91B: Éster metílico do ácido 5-bromometil-2-butóxi-benzóico (0,44 g, 65 %), LC-ES/MS m/e 301,0 (M+1); Preparação 91C: Éster metílico do ácido 3-bromometil-5-metil-benzóico (2,73 g, 62 %), LC-ES/MS m/e 260,0 (M+18); Preparação 91D: Éster metílico do ácido 6-bromometil-nicotínico (575 mg, 43 %), LC-ES/MS m/e 230,0 (M+1); Preparação 91E: Éster metílico do ácido 4-bromometil-2,3-difluór-benzóico (1,95 g, 76 %), LC-ES/MS m/e 282,0 (M+18); Preparação 91F: Éster metílico do ácido 4-bromometil-3-trifluormetil-benzóico (0,7 g, 89 %), RMN ¹H (CDCl₃) (ppm): 3,85 (3H, s), 4,6 (2H, s), 7,4-8,3 (3H, m); Preparação 91G: Ácido 2-bromo-4-metil-benzóico (4,3 g, 63 %), LC-ES/MS m/e 292,7 (M-1); Preparação 91H: Éster metílico do ácido 4-bromometil-2-butilamino-benzóico (2,9 g, 98 %), LC-ES/MS m/e 314,0 (M+1); Preparação 91I: Éster metílico do ácido 4-bromometil-naftaleno-1-carboxílico (1,44 g, 86 %), LC-ES/MS m/e 281,0 (M+1); Preparação 91J: Éster metílico do ácido 2-benzoil-4-bromometil-benzóico (450 mg, 51 %), LC-ES/MS m/e 333,0 (M+1); Preparação 91K: Éster metílico do ácido 4-bromometil-2-(propano-1-sulfonilamino)-benzóico (3,75 g, 91 %), LC-ES/MS m/e 350,0 (M+1), 367,0 (M+18).

20 Preparação 92

Éster metílico do ácido 2,3 difluór-4-metil-benzóico

A uma solução de ácido 2,3-difluór-metil-benzóico (5,0 g, 29 mmols) em CH₂Cl₂ (20 mL) e MeOH (20 mL) é adicionado TMSCHN₂ 2,0M em hexano (17,5 mL, 34,9 mmols) a 0°C. A mistura reacional é agitada por 1,0 hora. A mistura reacional é concentrada para um resíduo e o resíduo é purificado via cromatografia "flash" para produzir o composto do título como um óleo (5,7 g, 100%). LC-ES/MS m/e 208,3 (M+23).

Preparação 93

Éster metílico do ácido 4-metil-3-trifluormetil-benzóico

30 O composto do título (580mg, 95%) é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 2,3-difluór-4-metil-benzóico usando ácido 4-metil-3-trifluormetil. LC-ES/MS m/e 236,3 (M+18).

Preparação 94

Éster etílico do ácido 3-bromo-4-hidroximetil-benzóico

A mistura de 2-bromo-4-metil-benzóico (9,5 g, 32,3 mmols), THF (30,0 mL), e NaOH 5,0M (26 mL, 129 mmols) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é acidificada com HCl 5,0M e é extraída com EtOAc (80 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (60 mL) e é secada (Na_2SO_4). Depois da filtração, o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é dissolvido em CH_2Cl_2 (50 mL) e MeOH (50 mL) e é tratado com TMSCHN_2 2,0M em hexano (30 mL, 60 mmols) a 0°C, por 1,0 hora. A mistura reacional é concentrada para um resíduo e o resíduo é purificado via cromatografia "flash" para produzir o composto do título como um sólido (2,3 g, 29%). LC-ES/MS m/e 247,0 (M+1).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 2-bromo-4-hidroximetil-benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 94A: Éster metílico do ácido 2-butoxi-4-hidroximetil-benzóico (270 mg, 68 %), LC-ES/MS m/e 239,3 (M+1); Preparação 94B: Éster metílico do ácido 4-hidroximetil-2-(propano-1-sulfonilamino)-benzóico (580 mg, 19%), LC-ES/MS m/e 305,0 (M+18), 286,3 (M-1); Preparação 94C: Éster metílico do ácido 2-butilamino-4-hidroximetil-benzóico (640 mg, 28 %), LC-MS: 252,3 (M+1),

Preparação 95

Éster metílico do ácido 2-bromo-4-[1,3]dioxin-2-il-benzóico

A mistura de éster metílico do ácido 2-bromo-4-formil-benzóico (440 mg, 1,8 mmol), etileno glicol (1,1 g, 18 mmols) e ácido p-tolueno sulfônico (30 mg) em THF (10 mL) é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é particionada entre EtOAc (30 mL) e água (30 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (30 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" para produzir o composto do título como xarope (380 mg, 73%). LC-ES/MS m/e 287 (M+1).

Preparação 96

Éster metílico do ácido 4-[1,3]dioxin-2-il-2-pentil-benzóico

A uma solução degaseificada de éster metílico do ácido 2-bromo-4-[1,3]dioxin-2-il-benzóico (380 mg, 1,3 mmol) em THF (10 mL) são adicionados $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (108 mg, 0,13 mmol) e brometo de n-pentil zinco (0,5M em THF, 8,0 mmols, 4,0 mmols). A mistura é aquecida para 50°C, durante a noite. Depois de resfriamento para a temperatura ambiente, a mistura é particionada entre EtOAc (30 mL) e água (30 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (30 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" para produzir o composto do título como um xarope (360 mg, 98%). LC-ES/MS m/e 279,3 (M+1).

Preparação 97

Éster metílico do ácido 4-formil-2-pentil-benzóico

A uma solução de Éster metílico do ácido 4-[1,3]dioxin-2-il-2-pentil-benzóico (360 mg, 1,3 mmol) em THF (5,0 mL) é adicionado HCl concentrado (0,55 mL, 6,5 mmols). A reação é agitada por 2,0 horas. A mistura reacional é particionada entre EtOAc (20 mL) e água (20 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (20 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" para produzir o composto do título como xarope (236 mg, 98%). LC-ES/MS m/e 235,3 (M+1).

Preparação 98

Éster metílico do ácido 2-butilamino-4-metil-benzóico

A uma solução, a 0°C, de éster metílico do ácido 2-amino-4-metil-benzóico (1,5 g, 9,0 mmols) e trietilamina (1,4 g, 13,5 mmols) em cloreto de metileno (30,0 mL) é adicionado cloreto de butirila (1,2 g, 10,8 mmols), gota-a-gota. A mistura é agitada a 0°C por 30 minutos e é finalizada com bicarbonato de sódio saturado (10 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (20 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" para produzir o composto do título como xarope (2,2 g, 100%). LC-ES/MS m/e 236,3 (M+1).

O seguinte composto é preparado de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 2-butilamino-4-metil-benzóico usando o material de partida apropriado. Preparação 98A: Éster metílico do ácido 4-metil-2-(propano-1-sulfonilamino)-benzóico (3,2 g, 93%), LC-ES/MS m/e 272,3 (M+1), 289,2 (M+18).

Preparação 99

Ácido 4-iodo-trifluormetil-benzóico

A uma suspensão, a 0°C, de Ácido 4-amino-3-trifluormetil benzóico (1,8 g, 8,8 mmols) em HCl concentrado (30,0 mL) é adicionada uma solução de nitrito de sódio (0,76 g, 11,0 mmols) em água (15 mL), gota-a-gota. A mistura é agitada a 0-10°C, por 30 minutos. Uma solução de iodeto de potássio (14,6 g, 88 mmols) em água (25 mL) é adicionada gota-a-gota. A mistura é agitada à temperatura ambiente por 1,0 h. A mistura reacional é extraída com EtOAc (80 mL), lavada com salmoura (80 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" para produzir o composto do título como um sólido (2,4 g, 86%). LC-ES/MS m/e 339,3 (M+23), 315,0 (M-1).

Preparação 100

Ácido 3-iodo-5-trifluormetil-benzóico

O composto do título (3,86 g, 78%) é preparado essencialmente de acordo com o procedimento do ácido 4-iodo-3-trifluormetil-benzóico usando o material de partida apropriado. LC-ES/MS m/e 315,0 (M-1).

Preparação 101

Éster monometílico do ácido 5-butoxi-isoftálico

Uma suspensão de éster dimetílico do ácido 5-butoxi-isoftálico (2,0 g, 7,5 mmols) em THF/MeOH/água (5,0 mL, cada) é tratada com hidróxido de lítio (0,22 g, 9,0 mmols) à temperatura ambiente por 1,0 h. A mistura reacional é acidificada com HCl 1,0M e o produto é extraído com EtOAc (30 mL), lavado com salmoura (30 mL), secado (Na₂SO₄), filtrado, e concentrado sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" para produzir o composto do título como um sólido (1,0 g, 53%). LC-ES/MS m/e 270,3 (M-1).

Preparação 102

(3-Butóxi-5-hidroximetil-fenil)-metanol

Uma solução de Éster monometílico do ácido 5-butóxi-isoftálico (1,0 g, 4,0 mmols) em THF (20 mL) é tratada com complexo 2,0 M de boro-sulfeto de dimetila em hexano (10 mL, 20 mmols). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 48 h. A mistura é finalizada cuidadosamente com metanol (10 mL) e é concentrada à secura. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" para produzir o composto do título como um sólido (0,78 g, 88%). LC-ES/MS m/e 211,3 (M+1).

Preparação 103

Ácido 3-butóxi-5-formil-benzóico

Etapa A

(3-Butóxi-5-hidroximetil-fenil)-metanol (780 mg, 3,7 mmols) é oxidado para o aldeído (740 mg, 97%) com o procedimento essencialmente como descrito na síntese do éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico. LC-ES/MS m/e 206,1 (M+1).

Etapa B

O aldeído intermediário da etapa A (740 mg, 3,6 mmols) é dissolvido em DMF (5,0 mL) e é tratado com oxona (2,2 g, 3,6 mmols) à temperatura ambiente por 2,0 horas. A reação é finalizada com bissulfito de sódio a 10% (10 mL) e o produto é extraído com EtOAc (40 mL), lavado com salmoura (30 mL), secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" para produzir o composto do título como sólido branco, que é contaminado com produto secundário bis-ácido superoxidado (800 mg, 100%). LC-ES/MS m/e 221,3 (M-1).

Preparação 104

Éster benzílico do ácido (4-hidróxi-2-metil)-carbâmico

A uma suspensão de 4-amino-3-metil-fenol (10,8 g, 88 mmols) em THF (80 mL) e bicarbonato de sódio saturado (50 mL) é adicionado cloroformiato de benzila (18,0 g, 105 mmols), gota-a-gota. A mistura reacional é agitada por 1,0 h. As duas fases são separadas e a fase orgânica é concen-

trada para um resíduo. O resíduo é particionado entre EtOAc (100 ml) e HCl a 5% (50 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (100 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia “flash” para produzir o composto do
5 título como um sólido marrom (21,0 g, 93%). LC-ES/MS m/e 258,3 (M+1), 256,0 (M-1).

Preparação 105

Éster benzílico do ácido [4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-carbâmico

A uma solução de éster benzílico do ácido (4-hidróxi-2-metil)-
10 carbâmico (21,0 g, 81,7 mmols) e imidazol (6,7 g, 98 mmols) em DMF (100 mL) é adicionada uma solução de cloreto de ter-butildimetilsilila (14,8 g, 98 mmols) em DMF (20 mL) a 0°C. Depois da adição, a mistura é agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. O solvente é removido sob pressão reduzida para dar um resíduo entre EtOAc (100 mL) e HCl a 5% (50 mL). A
15 fase orgânica é lavada com salmoura (100 mL), secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia “flash” para dar o composto do título como um sólido amarelado (28,8 g, 95%). LC-ES/MS m/e 372,3 (M+1).

Preparação 106

20 Éster benzílico do ácido [4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-metil-carbâmico

A uma solução do éster benzílico do ácido [4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-carbâmico (18 g, 48,5 mmols) em DMF (100 mL) é adicionado hidreto de sódio (60% dispersão em óleo, 2,3 g, 58 mmols) em
25 porções, a 0°C. A mistura é agitada à temperatura ambiente, por 30 minutos, seguido pela adição de iodometano (8,2 g, 58 mmols). A mistura é agitada à temperatura ambiente, durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida para dar um resíduo, que é particionado entre EtOAc (100 mL) e água (100 L). A fase orgânica é lavada com salmoura (100 mL), secada
30 (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia “flash” para dar o composto do título como óleo (14,0 g, 75%). LC-ES/MS m/e 386,0 (M+1).

Preparação 107[4-(ter-Butila-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-metil-amina

A mistura de éster benzílico do ácido [4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-metil-carbâmico (14,0 g, 36,0 mmols) e paládio em carbono (10% em peso, 0,5g) em metanol (100,0 mL) é agitado sob atmosfera de hidrogênio, à temperatura ambiente, durante a noite. A mistura reacional é filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" para produzir o composto do título como óleo (7,4 g, 81%). LC-ES/MS m/e 252,3 (M+1).

10 Preparação 108Éster metílico do ácido 4-([4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-metil-amino)-metil)-2-metil-benzóico

Uma mistura de [4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-metil-amina (643 mg, 2,6 mmols, 1,2 equiv.) e éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico (370 mg, 2,1 mmols), ácido acético (252 mg, 4,2 mmols, 2,0 equiv.), triacetoxiboroidreto de sódio (890 mg, 4,2 mmols, 2,0 equiv.) em 1,2-dicloroetano é agitada à temperatura ambiente, durante a noite. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante é particionado entre EtOAc (50 mL) e NaHCO₃ a 5% (40 mL). A fase orgânica é lavada com salmoura (50 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" eluindo com um gradiente de EtOAc/Hexano para produzir o composto do título como um xarope (1,0 g, 95%). LC-ES/MS m/e 414,3 (M+1).

Preparação 10925 Éster metílico do ácido 2-butóxi-4-([4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-metil-amino)-metil)benzóico

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-([4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-metil-amino)-metil)-2-metil-benzóico a partir de [4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil]-metil-amina e éster metílico do ácido 2-butóxi-4-formil-benzóico. O composto do título é obtido como um xarope depois da preparação e é usado sem posterior purificação. LC-ES/MS m/e

472,3 (M+1).

Preparação 110

Éster metílico do ácido 4-{{(4-hidróxi-2-metil-fenil)-metil-amino}-metil}-2-metil-benzóico

5 A uma solução de éster metílico do ácido 4-{{(4-(ter-butil-dimetil-silanilóxi)-2-metil-fenil)-metil-amino}-metil}-2-metil-benzóico (1,0 g, 2,1 mmols) em THF (20,0 ml) é adicionado TBAF 1,0M /THF (3,2 mL, 3,2 mmols), à temperatura ambiente. A mistura reacional é agitada por 1,0 h. A mistura é particionada entre EtOAc (30 mL) e água (30 mL). A fase orgânica
10 é lavada com salmoura (30 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" para dar o composto do título como óleo (0,45 g, 62%). LC-ES/MS m/e 300,3 (M+1), 298,3 (M-1).

Preparação 111

15 Éster metílico do ácido 2-butóxi-4-{{(4-hidróxi-2-metil-fenil)-metil-amino}-metil}-benzóico

O composto do título (200 mg, 55%) é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-{{(4-hidróxi-2-metil-fenil)-metil-amino}-metil}-2-metil-benzóico usando o material de partida
20 apropriado. LC-ES/MS m/e 358,3 (M+1).

Preparação 112

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

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com o WO 2005/092890, Procedimento 3, usando o material de partida a-
25 apropriado. ES/MS m/e 255,0 (M-1).

Preparação 113

Ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico

A uma solução degaseificada do Ácido 6-bromo-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico (0,42 g, 1,54 mmol), 3-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-fenol (0,54, 2,31 mmols), 2-Dicicloexilfosfino-2',6'-dimetóxi-1,1'-bifenil (0,064 g, 0,154 mmol), e fosfato de potássio (0,71 g, 3,1 mmols) em dioxano (8 mL) e água (4 mL) é adicio-
30

nado $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,5 mg, 0,03 mmol). A reação é degaseificada novamente e aquecida para 80°C, por 18 horas. A reação é resfriada para a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo é diluído com EtOAc e HCl 1N. As camadas são separadas e concentradas. O material bruto é diluído com 20 mL de MeOH e 2 mL de H_2SO_4 e aquecido para refluxo por 2 horas. A mistura reacional é concentrada sobre sílica e purificada por cromatografia "flash" (20-50% de EtOAc em Hexanos) para dar o composto do título (0,12 g, 26%). ES/MS m/e 300,0 (M+1).

O seguinte composto é preparado essencialmente de acordo com a preparação do Ácido (4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico usando o material de partida apropriado.

Preparação 113A: Ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico (0,53 g, 75%), ES/MS m/e 297,0 (M+1).

Preparação 114

15 Éster metílico do ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com o WO 2005/092890, Procedimento 4, usando o material de partida adequado. ES/MS m/e 254,0 (M+1).

Preparação 115

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

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com o WO 2005/080389, Procedimento 1d, usando o material de partida apropriado. ES/MS m/e 268,0 (M+1).

Preparação 116

25 Éster etílico do ácido benzo[b]tiofeno-5-carboxílico

Uma solução saturada de HCl em etanol (15 mL) é adicionada ao ácido benzo[b]tiofeno-5-carboxílico (1 g, 5,44 mmols) e agitada 80°C durante a noite. O solvente é removido sob pressão reduzida. Éter dietílico e bicarbonato de sódio saturado são adicionados. A camada aquosa é descartada. A camada orgânica é lavada com bicarbonato de sódio saturado e água, secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida para render o composto do título como um óleo marrom pálido (1,0 g, 89%). RMN ^1H (CDCl_3):

δ 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,92 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz), 4,42 (c, 2H, $J = 6,8$ Hz), 1,43 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz).

Preparação 117

5 Éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-2-metil-fenil)-benzo[*b*]tiofeno-5-carboxílico

Carbonato de céσιο (9,70 mmols; 3,19 g) é secado em um tubo re-vedável a 150°C, sob vácuo, por 2 horas e resfriado para a temperatura ambiente. Iodeto de cobre(I) (9,70 mmols; 1,86 g), Pd(OAc)₂ (0,24 mmol; 55 mg), trifenilfosfina (0,485 mmols; 128,50 mg), 2-bromo-5-metoxitolueno (9,70 mmols; 2,14 mL), éster etílico do ácido benzo[*b*]tiofeno-5-carboxílico (4,85 mmols; 1 g) e DMF anidro (24 mL) são adicionados sob atmosfera de nitrogênio e a mistura é agitada a 140°C. Depois de 24 h, Pd(OAc)₂ (0,24 mmol; 55 mg) e trifenilfosfina (0,485 mmols; 128,50 mg) são adicionados e a mistura é agitada por 24 horas adicionais. A mistura é deixada atingir a temperatura ambiente e água e acetato de etila são adicionados. A suspensão é filtrada através de Celite® e lavada com acetato de etila. A camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água, secadas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é cromatografado (0-10% de EtOAc em hexanos) para obter o composto do título (960 mg, 61%) como um sólido céreo incolor. LC-ES/MS m/e 326 (M).

Preparação 118

25 Éster etílico do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil) benzo[*b*]tiofeno-5-carboxílico

Uma solução, a 0°C, de tribrometo de boro (1M em diclorometano, 1,29 mmol; 1,29 mL) é adicionada sob atmosfera de nitrogênio a uma solução de éster etílico do ácido 2-(4-metóxi-2-metil-fenil)-benzo[*b*]tiofeno-5-carboxílico (1,07 mmol; 350 mg) em diclorometano anidro (4,00 mL) e a mistura é adicionada à temperatura ambiente por 4 horas. Água e acetato de etila são adicionados. A camada aquosa é separada e a camada orgânica é secada (Na₂SO₄), filtrada, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em etanol (5 mL) e cloreto de acetila (3,48 mmols, 0,25 mL) é adicionado. A mistura é agitada sob refluxo por 5 horas. O solvente é removido

e o resíduo é cromatografado (5-20% de EtOAc em hexanos) para render o composto do título (145 mg, 40%) como um sólido branco. LC-ES/MS m/e 313 (M+1).

Preparação 119

5 Ácido benzo[*b*]tiofeno-7-carboxílico

Uma solução de 7-bromobenzotiofeno (9,38 mmols; 2 g) em 10 mL de THF anidro é adicionado lentamente a uma suspensão de magnésio ativado (14,08 mmols; 345,6 mg) em 2 mL de THF anidro a 65°C e agitada por 1 hora sob atmosfera de nitrogênio. A mistura é deixada atingir a temperatura ambiente e uma corrente de dióxido de carbono é borbulhada na mistura por 5 minutos. Depois de 1 h, HCl 1N é adicionado até a mistura atingir o pH 1. A camada aquosa é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, secadas (Na₂SO₄), filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. Éter de petróleo é adicionado e o sólido resultante é coletado por filtração para obter o composto do título (1,05 g, 63%) como sólido branco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,26 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 8,10 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, 1 Hz), 7,61 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,51 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 5,6 Hz).

Preparação 120

20 Éster etílico do ácido benzo[*b*]tiofeno-7-carboxílico

Cloreto de acetila (14,8 mmols; 1,05 mL) é adicionado a uma solução de ácido benzo[*b*]tiofeno-7-carboxílico (4,94 mmols; 880 mg) em etanol (20 mL) e a mistura é agitada sob refluxo por 24 horas. O solvente é removido. Acetato de etila é adicionado ao resíduo e a solução resultante é lavada com água, secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para obter o composto do título (880 mg, 92%) como um óleo incolor. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,12 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, 0,6 Hz), 8,03 (dd, 1H, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz), 7,58 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 5,2 Hz), 4,50 (c, 2H, J = 7,3 Hz), 1,47 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

30 Preparação 121

Éster etílico do ácido 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il[*b*]tiofeno-7-carboxílico

Em um tubo re-vedável são colocados bis(pinacolato)dibórico (433,17 μmols ; 110,00 mg), di- μ -clorobis(1,2,5,6-eta)-1,5-ciclooctadieno)diirídio (6,50 μmols ; 4,41 mg), 4,4'-di-ter-butil-2,2'-dipiridila (13,00 μmols ; 3,49 mg). O tubo é purgado com nitrogênio seguido por octano anidro (2,60 mL). Éster etílico do ácido benzo[*b*]tiofeno-7-carboxílico (1,73 mmols; 357,39) é adicionado. A mistura é agitada a 90°C, por 16 horas. Éter dietílico é adicionado à mistura e ela é lavada com HCl (1M) e água. A camada orgânica é secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada. Hexano é adicionado. O sólido resultante é filtrado e o solvente é removido para obter 470 mg de uma msitura 1:1 do material de partida e o composto desejado. A mistura é usada na etapa a seguir sem posterior purificação. LC-ES/MS m/e 333 (M+1).

Preparação 122

Éster etílico do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[*b*]tiofeno-7-carboxílico

Uma solução de éster etílico do ácido 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,2,3]dioxaborolan-2-il)-benzo[*b*]tiofeno-7-carboxílico (1,04 mmol; 345,00 mg) em DMF anidro (2,5 mL) é adicionada sob atmosfera de nitrogênio, via bomba de seringa (3 mL/2 h) a uma suspensão, a 80°C, de 4-bromo-3-metilfenol (1,04 mmol; 194,23 mg), carbonato de ceio (2,08 mmols; 683,53 mg), Pd(OAc)₂ (23,55 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (311 μmols ; 176 mg) em DMF andiro (1,6 mL). A mistura é agitada a 80°C, por 1 hora, e deixada atingir a temperatura ambiente. A reação é vertida em uma mistura de acetato de etila e HCl (1M), filtrada através de Celite® e lavada com acetato de etila. A camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída com acetato de etila (2x20 mL). As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com água, secadas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo é cromatografado (10 a 40% de EtOAc em hexanos) para obter o composto do título (143 mg, 44%) como um sólido branco. LC-ES/MS m/e 311 (M-1).

Preparação 123

Éster metílico do ácido 3-flúor-4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Uma solução de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,241 g, 1,03 mmol) e éster metílico do ácido 4-bromo-2-flúor-

benzóico (0,240 g, 1,03 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) é evacuada e preenchida com N₂ 3 vezes. A essa solução, Pd(PPh₃)₄ (0,010 g) e Na₂CO₃ aquoso (1,0 mL, 2,0M) são adicionados. A mistura resultante é aquecida a 90°C por 24 horas sob N₂. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e neutralizada com HCl (1,0 M, 3,0 mL) e concentrada. O resíduo é extraído com acetato de etila (30 mL x 2), e as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo é purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com 25-30% de acetato de etila em hexanos para dar o composto do título (0,211 g, 79%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95-7,91 (t, 1H), 7,10-7,04 (m, 3H), 6,74-6,69 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente conforme descrição para a preparação do Éster metílico do ácido 3-flúor-4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico usando o material de partida apropriado.

15 Preparação 123A: Éster metílico do ácido 3,5-diflúor-4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (0,230 g, 77%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18-7,16 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,71-6,68 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Preparação 124

20 Éster metílico do ácido 3-metil-4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

Etapas A

Uma solução de ácido 4-bromo-2-metil-benzóico (1,08 g, 5,02 mmols) em metanol (20 mL) é tratado com H₂SO₄ (0,20 mL). A mistura é agitada a 80°C por 16 horas e resfriada para a temperatura ambiente. A mistura é neutralizada com Na₂CO₃ aquoso e concentrada, o resíduo é extraído com acetato de etila (30 mL x 2) e as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas para proporcionar éster metílico do ácido 4-bromo-2-metil-benzóico (1,25 g, 97%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

30 Etapas B

Uma solução de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,2,3]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,241 g, 1,03 mmol) e éster metílico do ácido 4-bromo-2-metil-

benzóico (0,236 g, 1,03 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) é evacuada e preenchida com N₂ 3 vezes. A essa solução, Pd(PPh₃)₄ (0,010 g) e Na₂CO₃ (1,0 mL, 2,0M) são adicionados. A mistura resultante é aquecida a 90°C, por 24 horas, sob N₂. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, neutralizada com HCl (1,0M, 3,0 mL), e concentrada. O resíduo é extraído com acetato de etila (30 mL x 2) e as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo é purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com 25-30% de acetato de etila em hexanos para dar o composto do título (0,199 g, 75%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95-7,91 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,61 (s, 3H).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente conforme a descrição para a preparação do éster metílico do ácido 3-metil-4'-hidroxi-2'-metil-bifenil-4-carboílico usando material de partida apropriado.

- 15 Preparação 4A: Éster metílico do ácido 3-cloro-4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico (0,089 g, 63%), RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86-7,83 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23-7,20 (d, 1H), 7,06-7,04 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,72-6,70 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Preparação 125

- 20 3-Butóxi-4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-carbaldeído

Etapas A

- 25 Uma solução de 4-bromo-2-hidróxi-benzonitrila (0,89 g, 4,45 mmols) em THF (50 mL) e 1-butanol (2,0 mL) é lentamente adicionada a NaH (0,356 g, 8,90 mmols). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 1 hora e finalizada com água (10 mL). A mistura é concentrada, e o resíduo é extraído com acetato de etila (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas para proporcionar bromo-2-benzonitrila (0,65 g, 57%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,34 (d, 1H), 7,11-7,08 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,04-4,01 (t, 2H), 1,80 (tt, 2H), 1,50 (tt, 2H), 0,95 (t, 3H).

Etapas b

Uma solução de 4-bromo-2-butóxi-benzonitrila (0,58 g, 2,28

mmols) em tolueno (20 mL) a -78°C é adicionado DIBAH (1,0M, 4,56 mL). A mistura é agitada durante a noite e deixada aquecer para a temperatura ambiente. A reação é finalizada com MeOH (5 mL), e a mistura é vertida em NH_4Cl (aq., 30 mL). A mistura é agitada por 5 minutos, tratada com H_2SO_4 (10%, 10 mL), e agitada por 10 minutos. A mistura é extraída com acetato de etila (30 mL x 2), e as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas para proporcionar 4-bromo-2-butóxi-benzaldeído (0,41 g, 70%). ES/MS m/e 257,0; 259,0 (M+1).

Etapa b

Uma solução de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil (0,210 g, 0,898 mmol) e 4-bromo-2-butóxi-benzaldeído (0,210 g, 0,817 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) é evacuada e preenchida três vezes com N_2 . A essa solução, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,010 g) e Na_2CO_3 aquoso (1,0 mL, 2,0M) são adicionados. A mistura resultante é aquecida a 90°C , por 24 horas, sob N_2 . A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, neutralizada com HCl (1,0M, 3,0 mL), e concentrada. O resíduo é extraído com acetato de etila (30 mL x 2), e as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo é purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com 25-30% de acetato de etila em hexanos para dar o composto do título (0,198 g, 85%). ES/MS m/e 293,0 (M-1).

Preparação 126

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

Etapa A

Uma solução de ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético (5,00 g, 19,2 mmols) em metanol (100 mL) é tratada com HCl concentrado (1,0 mL). A mistura é agitada a 85°C por 16 horas e resfriada para a temperatura ambiente. A mistura é neutralizada com Na_2CO_3 aquoso e concentrada. O resíduo é extraído com acetato de etila (50 mL x 2) e as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas para proporcionar éster metílico do ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético como um sólido marrom (5,27 g, 100%).

Etapa B

Uma solução do éster metílico do ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético (0,99 g, 3,61 mmols) em etanol (8 mL), à temperatura ambiente, é tratada com nitrito de isoamila (0,60 mL, 4,47 mmols). Uma solução de NaOEt em etanol (1,9 M, 2,0 mL) é adicionada, e a mistura é agitada a 60°C por duas horas à temperatura ambiente, por 16 horas. A mistura é neutralizada com HCl (1,0M, 4,0 mL) e concentrada. O resíduo é extraído com acetato de etila (20 mL x 2) e as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo é purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com 25% de acetato de etila em hexanos para dar o éster etílico do ácido 6-bromo-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico (0,36 g, 37%). ES/MS m/e 269,8; 271,8 (M+1).

Etapa C

Uma solução de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,624 g, 2,67 mmols) e éster etílico do ácido 6-bromobenzo[d]isoxazol-3-carboxílico (0,360 g, 1,33 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) é evacuada e preenchida, três vezes, com N₂. A essa solução, Pd₂(dba)₃ (0,010 g), tricicloexil fosfina (PCy₃, 10 mg), e K₃PO₄ aquoso (1,5 mL, 1,30M) são adicionados. A mistura resultante é aquecida a 50°C por 2 horas, sob N₂. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente e filtrada através de um chumaço de Celite®. O filtrado é concentrado, e o resíduo é purificado via cromatografia em sílica-gel eluindo com 25% de acetato de etila em hexanos para dar o composto do título (0,366 g, 93%). ES/MS m/e 298,0 (M+1); 296,0 (M-1).

Preparação 127

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

Uma solução de 2-iodo-5-metóxi-fenol (39 g, 156 mmols) em dimetilformamida (300 mL) e N,N,N',N'-tetrametilguanidina (105 mL) é tratada com iodeto de cobre(I) (1,89 g, 9,82 mmols) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (1,9 g; 2,71 mmols; 1,900 g). A mistura é resfriada para -78°C, e propino (100 g; 2,50 mols) é borbulhada através da mistura por 1 hora. A mistura reacional é agitada e deixada aquecer para a temperatura

ambiente gradualmente por 6 horas. Depois de agitada por 2 dias, a mistura reacional é finalizada com água (800 ml) e extraída com EtOAc (500 mL). As camadas orgânicas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia “flash” (elução com 10% de EtOAc/Hexanos) e as frações apropriadas são concentradas. O material é secado sob vácuo para produzir 6-metóxi-2-metil-benzofurano (17,5 g, 69%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,29 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,81-6,79 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Etapa B

Uma solução de 6-metóxi-benzofurano (17,4 g, 107 mmols) em diclorometano (200 mL) a 0°C é tratada com tribrometo de boro (1,0M, 107 mL). A mistura é agitada a 0°C, por 60 minutos e finalizada com água (50 mL). A camada orgânica é secada sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada. O produto bruto é purificado via cromatografia “flash” eluído com 25% de EtOAc/Hexanos, e as frações são concentradas. O material é dissolvido em diclorometano (150 mL) e trietilamina (17,0 mL, 122 mmols) a 0°C e tratado com anidrido de ácido acético (7,22 mL, 76,35 mmols). A reação é agitada por 16 horas e deixada aquecer para a temperatura ambiente. A reação é finalizada com MeOH (10 mL) e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel com 25% de EtOAc/Hexanos para proporcionar o éster 2-metil-benzofuran-6-ílico do ácido acético (9,50 g, 83,2%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,38 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91-6,88 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Etapa C

A uma lama de tricloreto de alumínio (20,0 g, 150 mmols) em diclorometano (200 mL) é adicionado cloreto de oxalila (13,0 mL, 150 mmols) e a mistura é agitada a 0°C, por 30 minutos. A solução de éster 2-metil-benzofuran-6-ílico do ácido acético (9,50 g; 49,9 mmols) em diclorometano (50 mL) é adicionada durante 10 minutos. O banho de gelo é removido e a reação é agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura reacional é resfriada para 0°C e finalizada com MeOH (50 mL). A mistura é concentrada para um resíduo, dissolvida em metanol (250 mL), e tratada com

carbonato de potássio (8,28 g, 59,9 mmols). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 16 horas, filtrada através de um chumaço de Celite®, e concentrada. O resíduo é diluído com água (100 mL) e extraído com EtOAc (250 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia "flash" (eluído com 25% de EtOAc/Hexanos), e as frações apropriadas são concentradas. O material é secado sob vácuo para render ácido 6-hidróxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico (9,56 g, 93%). ES/MS m/e 207,0 (M+1); 205,0 (M-1).

10 Etapa D

Uma solução de éster metílico do ácido 6-hidróxi-2-metil-benzofuran-3-carboxílico (9,5 g, 46,07 mmols) em diclorometano (100 mL) e trietilamina (12,8 mL, 92,14 mmols) a 0°C é tratada com anidrido trifluormetanossulfônico (8,54 L, 50,68 mmols). A mistura reacional é agitada a 0°C, por 60 minutos, e finalizada com MeOH (10 mL). A mistura é concentrada para um resíduo, que é purificado em sílica-gel com 20% de EtOAc/Hexanos para proporcionar o éster metílico do ácido 2-metil-6-trifluormetanossulfonilóxi-benzofuran-3-carboxílico (14,1 g, 90%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99-7,96 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21-7,18 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

Etapa F

Uma solução de éster metílico do ácido 2-metil-6-trifluormetanossulfonilóxi-benzofuran-3-carboxílico (3,25 g, 9,61 mmols) e bis(pinacolato)diboro (3,05 g, 12,0 mmols) em acetonitrila (50 mL) é degaseificada a vácuo/preenchimento três vezes com nitrogênio. Tricicloexilfosfina (108 mg, 0,384 mmol) e Pd(OAc)₂ (43 mg, 0,192 mmol) e fluoreto de cério (2,92 g, 192, mmols) são adicionados, e a mistura é aquecida a 85°C, por 16 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente e filtrada através de um chumaço de Celite®. O filtrado é concentrado para um resíduo, que é purificado por cromatografia em sílica-gel com 15% de EtOAc/Hexanos para proporcionar éster metílico do ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico (1,96 g, 65%).

ES/MS m/e 317,0 (M+1).

Preparação 128

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

5 Etapa A

A uma solução de 3-metóxi-benzenotiol (5,75 g, 41,0 mmols) e carbonato de potássio (11,45 g, 82,02 mmols) em acetonitrila (150 mL) é adicionado éster 4-cloro-3-oxo-etílico do ácido butanóico (6,12 mL, 45,11 mmols) a 0°C. A mistura é agitada à temperatura ambiente por 2 horas e
10 filtrada através de um chumaço de Celite®. O filtrado é concentrado e purificado por cromatografia em sílica-gel com 25-30% de EtOAc/Hexanos para proporcionar o éster etílico do ácido 4-(3-metóxi-fenilsulfanil)-2-oxo-butírico (10,9 g, 99%). ES/MS m/e 267,0 (M-1).

Etapa B

15 Éster etílico do ácido 4-(3-metóxi-fenilsulfanil)-3-oxo-butírico (10,9 g, 40,62 mmols) é adicionado ao ácido metanossulfônico (26,6 mL, 406 mmols), e a mistura é agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura é vertida em água gelada (300 g) e extraída com EtOAc (100 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas
20 e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia "flash" (eluído com 20% de EtOAc/Hexanos), e as frações apropriadas são concentradas. O material é secado sob vácuo para produzir o éter etílico do ácido 4-metóxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (6,00 g, 59%). ES/MS m/e 251,0 (M+1).

Etapa C

25 Uma solução de éster etílico do ácido (6-metóxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (3,81 g, 15,22 mmols) em diclorometano (50 mL) a -78°C é adicionado tribrometo de boro (38,1 mL, 38,1 mmols) gota-a-gota. A mistura é agitada e deixada aquecer para a temperatura ambiente, durante a noite. A mistura é resfriada para 0°C e finalizada com água (100 mL). A camada orgânica é separada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc (50 mL). As
30 camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia "flash" eluindo

com 30-40% de EtOAc/Hexanos. As frações apropriadas são unidas e concentradas sob pressão reduzida. O material é secado sob vácuo para produzir o éster etílico do ácido (6-hidróxi-benzo[b]tiofeno-3-il)-acético (3,35 g, 93%), ES/MS m/e 237,0 (M+1); 235,0 (M-1).

5 Etapa D

A uma solução de éster metílico do ácido (6-hidróxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (3,31 g, 14,0 mmols) em diclorometano (50 mL) a -78°C são adicionados trietilamina (3,90, 28,0 mmols) e anidrido trifluormetanossulfônico (2,60 mL, 15,4 mmols). A mistura é agitada e deixada aquecer para a temperatura ambiente por 30 minutos. A reação é finalizada com MeOH (5,0 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel com 20% de EtOAc/Hexanos para proporcionar éster etílico do ácido (6-trifluormetanossulfonilóxi-benzo[b]tiofeno-3-il)-acético (5,05 g, 98%). ES/MS m/e 366,8 (M-1).

15 Etapa E

Uma solução de éster etílico do ácido (6-trifluormetanossulfonilóxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (2,21 g, 6,00 mmols) e bis(pinacolato)diboro (1,90 g, 7,50 mmols) em acetonitrila (25 mL) é evacuada e preenchida três vezes com N₂. Pd(OAc)₂ (27 mg, 0,12 mmol), tricicloexilfosfina (67 mg, 0,24 mmols), e fluoreto de cério (1,82 g, 12,00 mmols) são adicionados. A mistura é agitada a 95°C por 1 hora e finalizada com água (5 mL). A mistura é filtrada através de um chumaço de Celite®, e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é extraído com EtOAc (20 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia "flash" eluindo com 20% de EtOAc/Hexenos. As frações apropriadas são unidas e concentradas sob pressão reduzida. O material é secado sob vácuo para produzir éster etílico do ácido [6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofeno-3-il]-acético (1,56 g, 75%). ES/MS m/e (M+18): 364,0; (M+1):347,0.

Preparação 129

Éster 2-benzoil-4-metil-fenílico do ácido trifluor-metanossulfônico

Trietilamina (3,56 g, 35 mmols) é adicionada a uma solução de (2-Hidróxi-5-metil-fenil)-fenil-metanona (5,0 g, 23,5 mmols) em diclorometano (40 mL). A mistura é resfriada para 0°C e anidrido trifluormetano sulfônico (7,97 g, 28,2 mmols) é adicionado gota-a-gota. A mistura é agitada a 0°C, por 1,0 h, finalizada com NaHCO₃ saturado (20 mL), diluída com diclorometano (30 mL). As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com água (30 mL) e salmoura (30 mL), secada (Na₂SO₄), e concentrada sob vácuo. O resíduo é purificado via cromatografia em coluna (SiO₂, gradiente de EtOAc/Hex) para dar o composto do título (8,18 g, 100%) como um óleo.

LC-ES/MS: 345,0 (M+1), 362,0 (M+18).

Preparação 130

(3-Flúor-4-nitro-fenóxi)triisopropil-silano

Uma mistura de 3-flúor-4-nitro-fenol (4,94 g, 31,4 mmols), cloreto de triisopropila (6,40 mL, 29,9 mmols), e imidazol (4,85 g, 70,7 mmols) em 70 mL de diclorometano é agitada por 1,5 h. Diclorometano (100 mL) é adicionado e a mistura é lavada com água e salmoura, secada (MgSO₄), e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado em sílica-gel (120 g) eluindo com um gradiente de acetato de etila em heptano (0 a 80%) para proporcionar o composto do título (8,55 g, 87%) como um óleo; ES/MS m/e 314,3 (M+1).

Preparação 131

2-Flúor-4-triisopropilsilanilóxi-fenilamina

Um frasco com uma mistura de (3-flúor-4-nitro-fenóxi)-triisopropil-silano (6,74 g, 21,5 mmols) em acetato de etila (200 mL) é evacuado e preenchido com nitrogênio, três vezes. Paládio a 10% em peso em carbono (550 mg) é adicionado. O frasco é evacuado e preenchido com nitrogênio três vezes e então ele é evacuado e preenchido com hidrogênio de um balão. A mistura é agitada sob atmosfera de hidrogênio (balão), durante a noite. A mistura é filtrada sobre terra diatomácea e concentrada para proporcionar o composto do título (6,2 g, 100%) como um óleo. LC/ES-MS m/e 284,2 (M+1).

O seguinte composto é preparado essencialmente de acordo

com a preparação da 2-flúor-4-triisopropilsilanilóxi-fenilamina utilizando o material de partida apropriado.

Preparação de 131A: 4-Amino-3-flúor-fenol (1,7 g, 96%), RMN ^1H (400 MHz, DMF- d_7) δ 8,75 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,38 (s, 2H).

Preparação 132

Éster ter-butilco do ácido (2-flúor-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-carbâmico

Uma mistura de 2-flúor-4-triisopropilsilanilóxi-fenilamina (6,2 g, 21,9 mmols) e bicarbonato de di-t-butila (4,65 g, 20,7 mmols) em THF (100 mL) é agitada durante a noite a 75°C. A mistura é concentrada sob pressão reduzida e purificada em sílica (120 g), eluindo com 100% de diclorometano para proporcionar 6,5 g de óleo. O óleo é purificado em sílica (120 g), eluindo com gradiente de diclorometano em heptano (10% a 70%) para proporcionar o composto do título (6,1 g, 73%) como um óleo incolor. MS (ES) m/z 383.3.0 (M-1).

Preparação 133

(2-Flúor-6-metil-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-metil-amina

A uma solução de éster ter-butilco do ácido (2-flúor-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-carbâmico (5,64 g, 14,7 mmols) em tetraidrofurano (100 mL) a -78°C é adicionado ter-butil lítio (17,5 mL, 29,8 mmols). Depois de uma hora, iodeto de metila (1,83 mL, 29,4 mmols) é adicionado. Ter-butil lítio adicional (17,5 mL, 29,8 mmols) é adicionado seguido por iodeto de metila adicional (1,83 mL, 29,4 mmols). A mistura é então deixada aquecer lentamente para a temperatura ambiente, durante a noite. Cloreto de amônio, aquoso, saturado é adicionado e as camadas são separadas. A camada orgânica é secada (MgSO_4) e concentrada para uma mistura de óleo e sólidos. O bruto é particionado entre diclorometano e água. A camada aquosa é extraída com diclorometano (3x). As camadas de diclorometano combinadas são secadas (MgSO_4) e concentradas. O resíduo resultante é purificado em 120 g de sílica com diclorometano a 100% para proporcionar 3,8 g de óleo. O óleo é tratado com HCl 4M em solução de dioxano. Depois de uma hora, a mistura é concentrada e particionada entre acetato de etila e bicarbonato de

sódio, aquoso, saturado. A camada aquosa é extraída com acetato de etila (2x). As camadas de acetato de etila combinadas são secadas (MgSO_4) e concentradas. O resíduo é purificado em 120 g de sílica com 10% de acetato de etila em heptano (3x) para proporcionar 350 mg (7,6%) do composto do título como um óleo. LC-ES/MS m/e 312,2 ($M+1$).

Preparação 134

Éster metílico do ácido 4-[(2-flúor-6-metil-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-metil-amino]-2-metil-benzóico

Uma mistura de (2-flúor-6-metil-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-metil-
 amina (326 mg, 1,05 mmol) e éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-
 benzóico (320 mg, 1,80 mmol) em 4 mL de ácido acético é agitada por 2,5
 horas à temperatura ambiente. Triacetoxiboroiderto de sódio (773 mg, 3,65
 mmols) é adicionado e agitado. Depois de a reação ter sido completada, a
 mistura é concentrada e particionada entre acetato de etila e bicarbonato de
 sódio, aquoso, saturado. A camada aquosa é extraída com acetato de etila
 (3x). As camadas de acetato de etila combinadas são secadas (MgSO_4) e
 concentradas. O resíduo é purificado em 40 g de sílica com acetato de etila
 em gradiente de heptano (10% a 20%) para proporcionar 457 mg (92%) do
 composto do título como um óleo. MS (ES) m/z 475,3 ($M+1$).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-[(2-flúor-6-metil-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-metil-amino]-metil]-2-metil-benzóico utilizando os materiais de partida apropriados.

Preparação 134A: Éster metílico do ácido 4-[(2-flúor-4-hidróxi-fenilamino)-metil]-2-metil-benzóico (1,9 g, 93 %), partindo de 4-amino-3-flúor-fenol (900 mg, 7,08 mmol) e éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico (1,23 g, 6,90 mmols), MS (ES) m/z 290,0 ($M+1$); Preparação 134B: Éster metílico do ácido 4-[(4-hidróxi-fenilamino)-metil]-2-metil-benzóico (2,10 g, 80 %), partindo de 4-amino-fenol (1,06 g, 9,71 mmols) e éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico (1,92 g, 10,8 mmols), LC-ES/MS m/e 272,2 ($M+1$); Preparação 134C: Éster metílico do ácido 4-[(2-cloro-4-hidróxi-fenilamino)-metil]-2-metil-benzóico (420 mg, 41 %), partindo de cloridrato de 4-amino-3-cloro-

fenol (665 mg, 3,69 mmols) e éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico (595 mg, 3,34 mmols) para proporcionar o composto do título como um sólido. LC-ES/MS m/e 306,2 (M+1).

Preparação 135

5 Éster metílico do ácido 4-[(2-flúor-4-hidróxi-6-metil-fenil)-metil-amino]-metil]-2-metil-benzóico

Uma mistura de éster metílico do ácido 4-[(2-flúoro-6-metil-4-triisopropilsilanilóxi-fenil)-metil-amino]-metil]-2-metil-benzóico (457 mg, 0,965 mmols) e fluoreto de tetrabutilamônio (2,0 mL de 1M em THF, 2,0 mmols) em THF (10 mL) é agitada a 0°C, por 20 minutos e então 2,0 mL de HCl 1M são adicionados e a mistura é concentrada. O resíduo é particionado entre acetato de etila e salmoura. As camadas são separadas e a camada de salmoura é extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo é purificado em 40 g de sílica com acetato de etila em gradiente de heptano (10% a 70%) para proporcionar 233 mg (76%) do composto do título como um vidro. LC-ES/MS m/e 318,2 (M+1).

Preparação 136

20 Éster metílico do ácido 4-[(2-flúor-4-hidróxi-fenil)-metil-amino]-metil]-2-metil-benzóico

Uma mistura de éster metílico do ácido 4-[(2-flúor-4-hidróxi-fenilamino)-metil]-2-metil-benzóico (1,89 g, 6,53 mmols) e 2,0 mL de 37% de formaldeído em 20 mL de ácido acético é agitada por 40 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (2,80 g, 13,2 mols) é adicionado. Depois de completa, a mistura é concentrada e particionada entre acetato de etila e bicarbonato de sódio, aquoso, saturado. A camada aquosa é extraída com acetato de etila (3x). As camadas de acetato de etila combinadas são secadas (MgSO₄) e concentradas. O resíduo é purificado em 120 g de sílica com acetato de etila em gradiente de heptano (10% a 60%) para proporcionar 1,0 g (51%) do composto do título como um sólido branco. LC-ES/MS m/e 304,0 (M+1).

A seguinte lista de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 4-[(2-flúor-4-hidróxi-

fenil)-metil-amino]-metil}-2-metil-benzóico usando o material de partida apropriado.

Preparação 136A: Éster metílico do ácido 4-[(4-hidróxi-fenil)-metil-amino]-metil}-2-metil-benzóico (120 mg, 52 %), partindo de Éster metílico do ácido

5 4-[(4-hidróxi-fenil-amino)-metil]-2-metil-benzóico (220 mg, 0,855 mmol), éster metílico do ácido 4-formil-2-metil-benzóico (1,92 g, 10,8 mmols), e 0,5 mL de 37% de formaldeído, LC-ES/MS m/e 272,2 (M+1); Preparação 136B: Éster metílico do ácido 4-[(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-metil-amino]-metil}-2-metil-benzóico (250 mg, 61 %), partindo de éster metílico do ácido 4-[(2-cloro-4-hidróxi-fenil-amino)-metil]-2-metil-benzóico (390 mg, 1,28 mmol) e 0,5 mL de 37% formaldeído, LC-ES/MS m/e 320,2 (M+1).

Preparação 137

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

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com o procedimento do WO 2005/092890. ES/MS m/e 255,0 (M-1).

Preparação 117

Ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico

A uma solução degaseificada de ácido 6-bromo-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico (0,42 g, 1,54 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-fenol (0,54 g, 2,31 mmols), 2-Dicicloexilfosfino-2',6'-dimetóxi-1,1'-bifenila (0,064 g, 0,154 mmols), e fosfato de potássio (0,71 g, 3,1 mmols) em dioxano (8 mL) e água (4 mL) é adicionado Pd(OAc)₂ (6,5 g, 0,03 mmol). A reação é degaseificada novamente e aquecida para 80°C, por 18 horas. A reação é resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O material é diluído com EtOAc e HCl 1N. As camadas são separadas e concentradas sob pressão reduzida. O material bruto é diluído com 20 mL de MeOH e 2 mL de H₂SO₄ e aquecido para refluxo por 2 horas. A reação é concentrada em sílica e purificada usando um gradiente de 20 a 50% de EtOAc em Hexanos para render o composto do título (0,12 g, 26% de rendimento). ES/MS m/e 300,00 (M+1).

Preparação 139

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

Uma mistura de éster metílico do ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (100 mg, 0,394 mmol), carbonato de potássio (163 mg, 1,18 mmol) e DMF é agitada à temperatura ambiente. Iodometano (30 μ L, 0,47 mmol) é adicionado. Depois de 1,5 h, mais iodometano (10 μ L) é adicionado e a reação é agitada por 30 minutos e diluída com acetato de etila. O filtrado é concentrado sob alto vácuo, diluído com acetato de etila e concentrado para dar 105 mg (99%) do composto do título.

MS m/z: 270,0 (M+2).

O seguinte composto é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico utilizando o material de partida apropriado.

Preparação 139A: Éster metílico do ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico, partindo do éster metílico do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico e brometo de isopropila, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33 (d, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 1,55 (d, 6H).

Preparação 140

Éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Uma mistura de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil (2,36 g, 10,1 mmols), éster metílico do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (1,8 g, 6,71 mmols), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (300 mg, 0,26 mmol), DMF (27 mL), etanol (13,5 mL) e carbonato de potássio aquoso 2M (13,5 mL) é aquecida para 85°C, por 4 horas. A reação é resfriada para a temperatura ambiente e diluída com água e acidificada com HCl 1N. A solução resultante é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas. O resíduo é purificado via cromatografia "flash" eluindo com 25-40% de acetato de etila/heptano para dar 1,73 mg (87%) do composto do título.

O seguinte composto é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-

metil-1H-indol-3-carboxílico, usando o material de partida apropriado.

Preparação 140A: Éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-fenil)-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico, partindo do éster metílico do ácido 6-bromo-1-isopropil-3-carboxílico, ES/MS m/e 324,1 (M+1).

5 Preparação 141

Éster metílico do ácido 2-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-hidróxi-but-2-enóico

Uma mistura de hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 2,6 g, 65 mmols) e DMF (52 mL) é agitada em uma banho de gelo e acetoacetato de metila (6,46 mL, 60 mmols) é adicionado, durante dez minutos, via seringa.

10 A mistura é agitada no banho de gelo por 10 minutos, agitada na temperatura ambiente por 20 minutos, e finalmente canulada por cinco minutos em 2-cloro-5-fluornitrobenzeno, puro, gelado (banho de gelo) (5,00 g, 28,5 mmols). O banho de gelo é removido depois de 40 minutos e a mistura é deixada sob agitação durante a noite, na temperatura ambiente. A mistura é acidificada

15 com HCl 2N, e diluída com água e éter. A camada de éster é secada sobre MgSO₄ e concentrada para proporcionar 6,52 g (84%) do composto do título. MS m/e 270,0 (M-1).

Preparação 142

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

20 Uma mistura de éster metílico do ácido 2-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-hidróxi-but-2-enóico (4,66 g, 17,2 mmols), ferro (5,76 g, 103 mmols) e ácido acético glacial (16 mL) é aquecida a 115°C, por 1 h, e deixada resfriar. A mistura reacional é diluída com água e acetato de etila. A camada de acetato de etila é lavada com salmoura e secada sobre MgSO₄. A mistura do com-

25 posto do título e uma pequena quantidade de impureza é usada na reação a seguir, sem posterior purificação. ES/MS m/e 224,0 (M+1).

Preparação 143

Éster metílico do ácido 6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico

30 Uma mistura de éster metílico do ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (2,76 g, 12,3 mols), carbonato de potássio (6,80 g, 49,2 mmols), iodometano (1,07 mL, 17,2 mmols) e DMF (36 mL) é agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura é diluída com acetato de etila,

lavada duas vezes com água, lavada com salmoura e secada (MgSO_4) e concentrada. O resíduo é triturado em 25 mL de 1:3 de acetato de etila:heptano e filtrado para proporcionar 1,63 g (55%) do produto do título, puro. Material adicional pode ser obtido através de subsequente trituração do licor-mãe. ES/MS m/e 238,0 ($M+1$).

Preparação 144

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

Um frasco contendo uma mistura de éster metílico do ácido 6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico (1,60 g, 6,73 mmols), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (3,15 g, 13,5 mmols), fosfato de potássio tri-básico aquoso (1,27 M, 9,0 mL, 11 mmols), tricicloexilfosfina (53 mg, 0,19 mmol) e tris(dibenzilideno)dipaládio(0) (73 mg, 0,080 mmol) e dioxano (22 mL) é evacuado e preenchido com nitrogênio várias vezes. A mistura reacional é aquecida para 100°C, por 18 horas. A mistura é deixada resfriar e é filtrada através de Celite® e lavagem com acetato de etila. O filtrado é concentrado e particionado com HCl 1N e acetato de etila. A camada de acetato de etila é lavada com salmoura, secada sobre MgSO_4 e concentrada. O resíduo é triturado em THF-heptano para proporcionar 1,83 g (88%) do composto do título como um sólido branco. MS m/e 310,0 ($M+1$).

Preparação 145

2- e 3-Acetil-6-bromobenzotiofeno

A uma solução de bromobenzotiofeno (20 g, 93,8 mmols) e cloreto de acetila (8,84 g, 112,6 mmols) em 1,2-dicloroetano (120 mL) é adicionado, gota-a-gota, à temperatura ambiente, tetracloreto de estanho (1M em diclorometano, 112,6 mmols, 112,6 mL) sob nitrogênio. Depois de completada a adição, a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é vertida em um banho de gelo/água e extraída com diclorometano. A fase orgânica é lavada com NaHCO_3 saturado, água e salmoura, secada sobre MgSO_4 e evaporada. O resíduo bruto é purificado via cromatografia "flash" em sílica-gel, eluindo com hexano/EtOAc 6:1 como mistura eluente. O composto do título (12 g, 50%) é obtido como uma mistura 7:3

dos dois isômeros: 3-acetil-6-bromobenzotiofeno e 2-acetil-6-bromobenzotiofeno. ES/MS m/e 256 (M+2).

Preparação 146

Ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e Ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico

5 A uma solução, a 0°C, de hidróxido de sódio (13,64 g, 341 mmols) em água (94 mL) é lentamente adicionado bromo (21,92 g, 137,18 mmols). A mistura reacional é agitada a 0°C, por 15 minutos. À mistura reacional é adicionada, gota-a-gota, uma solução da mistura de 3-acetil-6-bromobenzotiofeno e 2-acetil-6-bromobenzotiofeno (10,00 g, 39,19 mmols) em dioxano (75 mL). A mistura reacional é agitada, à temperatura ambiente, por 2 horas. Depois de 2 horas, 50 mL de uma solução de NaHSO₃ (40%) são adicionados, seguido por 10 mL de HCl para dar um sólido laranja. O sólido é filtrado, e lavado com água, seguido por hexanos para dar 7 g (70%) da mistura de ambos os ácidos: Ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e Ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico em uma razão de 7:3. ES/MS m/e 258 (M+2).

Preparação 147

Éster metílico do ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e Éster metílico do ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico

20 Uma solução da mistura de Ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e Ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico (6,5 g, 25,58 mmols) e ácido sulfúrico (4,65 g, 47,43 mmols) em MeOH (100 mL) é aquecida para 65°C, durante a noite. Um sólido marrom claro é visualizado. A solução é resfriada para a temperatura ambiente e o sólido formado é filtrado e lavado com MeOH para dar 5,6 g (83%) da mistura de: Éster metílico do ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico e Éster metílico do ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico em uma razão de 7:3. ES/MS m/e 272 (M+2).

Preparação 148

Éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico; composto com éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-

benzo[b]tiofeno-2-carboxílico

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando uma mistura 7:3 de éster metílico do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico e éster metílico do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico. ES/MS m/e 297,0 (M-1).

Preparação 149Éster metílico do ácido 2-isopropóxi-4-metil-benzóico

Azodicarboxilato de diisopropila (8,7 mL, 44 mmols) é adicionado a uma solução agitada de 2-hidróxi-4-metilbenzoato de metila (4,85 g, 29,2 mols), isopropanol (3,3 mL, 44 mmols), trifenilfosfeno (11,5 g, 43,8 mmols) e THF (50 mL), à temperatura ambiente. A reação exotérmica é resfriada em um banho de gelo e é deixada sob agitação durante a noite, à temperatura ambiente. A mistura é diluída com acetato de etila e água, e a fase orgânica é lavada com salmoura e secada sobre MgSO₄. O resíduo bruto é purificado via cromatografia "flash" (20 a 40% de EtOAc/heptano) para produzir o composto do título (4,95 g, 81%) como um óleo. ES/MS m/e 209,3 (M+1).

Preparação 117Éster metílico do ácido 4-bromometil-2-isopropóxi-benzóico

Uma mistura de éster metílico do ácido 2-isopropóxi-4-metil-benzóico (1,00 g, 4,8 mmols), N-bromossuccinimida (0,940 g, 5,28 mmols), 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (50 mg, 0,30 mmol) e tetracloreto de carbono (20 mL) é agitada sob uma lâmpada clara por 3 horas. A mistura é concentrada e o resíduo é purificado via cromatografia "flash" (0 a 50% de EtOAc-heptano) para proporcionar o composto do título (0,85 g, 62%) como um óleo amarelo. ES/MS m/e 288,7 (M+1).

O seguinte composto é preparado essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido bromometil-2-isopropóxi-benzóico usando o material de partida apropriado.

30 Preparação 150A: Éster metílico do ácido 4-bromometil-2-metóxi-benzóico, partindo do éster metílico do ácido isopropóxi-4-metil-benzóico e metanol. MS m/z: 261,0 (M+2).

Preparação 151Éster ter-butílico do ácido (4-hidróxi-2-metil-fenil)-carbâmico

Dicarbonato de di-ter-butila (21,3 g, 97,4 mmols) é adicionado a uma solução de 4-amino-*m*-cresol (10,0 g, 81,2 mmols), trietilamina (13,6 mL, 97,4 mmols) e cloreto de metileno (150 mL) à temperatura ambiente e o conteúdo é agitado por 2 horas. A mistura é lavada com ácido cítrico aquoso saturado e salmoura, e é secada sobre sulfato de sódio anidro. O produto bruto é purificado via cromatografia “flash” (20 a 40% de EtOAc/heptano) para produzir o composto do título (5,9 g, 33%) como um sólido branco.

ES/MS m/e 222,0 (M-1).

Preparação 152Éster ter-butílico do ácido {4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-carbâmico

Tri-*n*-butil-fosfina (1,9 mL, 7,5 mmols) e dipiperidida de ácido azodicarboxílico (1,90 g, 7,54 mmols) são adicionados a uma mistura de [4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol (1,50 g, 5,03 mmols), éster ter-butílico do ácido (4-hidróxi-2-metil-fenil)-carbâmico (1,35 g, 6,03 mmols) e tolueno à temperatura ambiente. Depois de 1 h, mais tri-*n*-butilfosfina (0,6 mL) é adicionada e a mistura é agitada por 2 horas. A mistura é concentrada e o resíduo é purificado via cromatografia “flash” (20 a 50% de EtOAc/heptano) para dar o composto do título (1,92 g, 76%). LC-ES/MS m/e 504,2 (M+1).

Preparação 153Éster ter-butílico do ácido {4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-carbâmico

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 183 mg, 4,58 mmols) é adicionado a uma solução de éster ter-butílico do ácido {4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-carbâmico (1,92 g, 3,81 mmols) e DMF (15 mL) em um banho de gelo. A mistura é agitada por 30 minutos e iodometano (0,36 mL, 5,7 mmols) é adicionado. O banho é removido e a mistura é agitada por 1 hora e finalizada com uma mistura de gelo e cloreto de amônio. A mistura é diluída com acetato de etila e água. A

camada orgânica é lavada com salmoura e secada sobre MgSO_4 para proporcionar 1,94 g (98%) do composto do título como um óleo. LC-ES/MS m/e 518,2 (M+1).

Preparação 154

5 {4-[4-Ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amina

HCl/dioxano (4N, 3,7 mL) é adicionado a uma solução de éster ter-butilico do ácido {4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-carbâmico (1,92 g, 3,71 mmols) em cloreto de metileno (40 mL), à temperatura ambiente. Depois de 2 horas de agitação, a
10 mistura é concentrada e trabalhada com acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso saturado. As camadas orgânicas são lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio para proporcionar 1,50 g (97%) do composto do título como um óleo. MS m/e 418,0 (M+1).

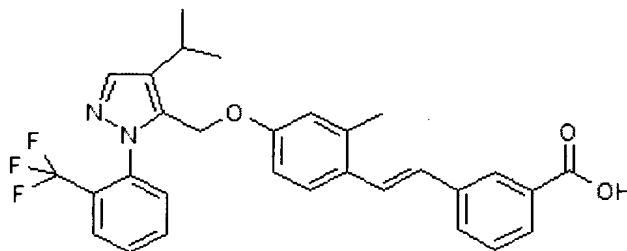
15 Preparação 155

Éster metílico do ácido 4-formil-3-formilamino-benzóico

Indol-6-carboxilato de metila (1,0 g, 5,7 mmols) é dissolvido em metanol (50 mL) e é resfriado para -78°C . Ozônio é aí borbulhado até que o material de partida seja inteiramente consumido. Sulfeto de dimetila (4,0 mL)
20 e clorofórmio (25 mL) são adicionados e a mistura reacional é agitada durante a noite, à temperatura ambiente. Os solventes são removidos sob vácuo e o produto bruto é recristalizado de clorofórmio para dar o produto puro (0,57 g, 48%).

EXEMPLOS

25 Exemplo 1



Etapa A

Éster metílico do ácido 3-(2-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-

3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico

A uma suspensão de éster metílico do ácido 3-[2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-vinil]-benzóico (107 mg, 0,4 mmol) e carbonato de potássio (138 mg, 1 mmol) em CH₃CN (4 mL) é adicionado 5-bromometil-4-isopropil-1-(2-trifluormetil-fenil)-1H-pirazol em CH₃CN (4 mL, aproximadamente 0,1 mmol/mL). A mistura reacional é agitada a 80°C por 5 horas e filtrada através de chumaço de Celite®, eluindo com EtOAc. O filtrado combinado é concentrado e purificado por cromatografia em coluna (0 a 20% de EtOAc em hexanos) para dar o produto desejado, 136 mg (64%).

10 LC-ES/MS m/e 535 (M+1).

Etapa B

Ácido 3-(2-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico

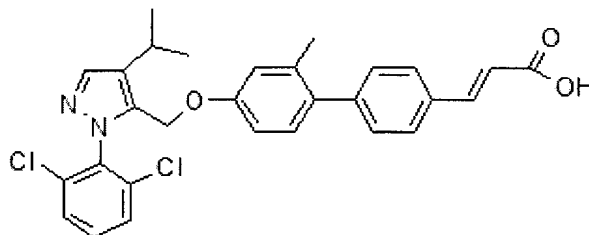
A uma solução de éster metílico do ácido 3-(2-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico (136 mg, 0,25 mmol) em 1,4-dioxano (7 mL) é adicionado LiOH 2N/H₂O (3 mL). A mistura reacional é agitada, a 50°C, durante a noite. O solvente é evaporado e o resíduo é particionado entre EtOAc e HCl 1N. As camadas são separadas e a fase orgânica é lavada com água e concentrada para dar o composto do título (129 mg, 97%). LC-ES-MS m/e 521 (M+1).

Os compostos listados na tabela 1 são preparados essencialmente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 3-(2-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico, usando o material de partida apropriado.

25 TABELA 1

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
2	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2,2'-dimetil-bifenil-4-carboxílico	LC-MS: 509 (M+1),
3	Ácido 5-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	LC-MS: 515 (M+1),
4	Ácido 5-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	LC-MS: 501 (M+1),

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
5	Ácido 2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico	LC-MS: 516 (M+1)
6	Ácido 5-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	LC-MS: 517 (M+1),
7	Ácido 2-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico	LC-MS: 532 (M+1),
8	Ácido 5-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	LC-MS: 487 (M+1),
9	Ácido 2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico	LC-MS: 502 (M+1)
10	Ácido 4'-[4-isopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC-MS: 495 (M+1)
11	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-4-propil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC/MS (ES+): 509,0
12	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC/MS (ES+): 481,0
13	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-3-fluor-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC-ES/MS m/e 514,8 (M+1), 512,8 (M-1)
14	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-3-metil-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC-ES/MS m/e 510,8 (M+1), 509,0 (M-1)
15	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-3,5-difluor-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC-ES/MS m/e 532,8 (M+1)
16	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-3-cloro-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC-ES/MS m/e 531,0 (M+1)
17	Ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isoxazole-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 536,0; 538,0 (M+1)

Exemplo 18

Etapa A

5 Éster etílico do ácido 3-{4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-il}-acrílico

A uma mistura de (108 mg, 0,403 mmol) de éster metílico do ácido 3-(4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-il)-acrílico, [2-(2,6-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol (126 mg, 0,443 mmol) e tolueno (2,1 mL) é adicionada 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (112 mg, 0,443 mmol) seguida por tri-n-butilfosfina (109 µL, 0,443 mol). A reação é mantida, durante a noite, à temperatura ambiente. A mistura reacional é diluída com hexano e o sólido é filtrado. O filtrado concentrado é purificado via cromatografia "flash", eluindo com 15% de acetato de etila/heptano para dar 183 mg (85%) do éster.

Etapa B

15 Ácido 3-{4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-il}-acrílico

Uma mistura de éster metílico do ácido 3-{4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-il}-acrílico (510 mg, 0,920 mmol), hidróxido de sódio 1N (928 µL, 4,64 mmols), metanol (15 mL) e THF (12 mL) é agitada, durante a noite, à temperatura ambiente. A porção aquosa remanescente é lavada com éter e a camada de éter é descartada. A camada aquosa é acidificada com HCl 1N e extraída com éter. As camadas de éter combinadas são lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio anidro, e concentradas. O resíduo é purificado usando cromatografia "flash" com 5% de MeOH/CH₂Cl₂ e triturado em éter-hexano para dar 146 mg (30%) do composto do título. ES/MS m/e (³⁵Cl) 521,3 (M+1).

Os compostos listados na tabela 2 são preparados essencial-

mente de acordo com a preparação do éster metílico do ácido 3-{4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-il}-acrílico usando o material de partida apropriado.

TABELA 2

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
19	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC-ES/MS m/e 523 (M+1)
20	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-3-carboxílico	LC-MS: 493,3 (M-1),
21	Ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-nicotínico	LC-MS: 496 (M+1),
22	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC-MS: 467 (M+1),
23	Ácido 4'-[2-(2,6-difluór-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC/MS (ES+): 463,3,
24	Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC/MS (ES+): 495,0
25	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 544 (M+1),
26	Ácido 4-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 552,0 (M-1),
27	4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 538 (M+1),
28	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 538 (M+1),
29	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 510 (M+1),
30	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 510 (M+1),

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
31	Ácido 3-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 538 (M+1),
32	Ácido 4-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 538 (M+1),
33	Ácido 3-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 554 (M+1),
34	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-difluor-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC/MS (ES+): 506,2
35	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-difluor-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC/MS (ES+): 506,2
36	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC/MS (ES+): 566,0,
37	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 566,0 (M+1)
38	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 538,0 (M+1)
39	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 538,0 (M+1)
40	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-4-propil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 552,0 (M+1)
41	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-4-propil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 552,0 (M+1)
42	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico	LC-ES/MS m/e 521 (M+1)
43	Ácido 3-(2-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-	LC-ES/MS

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
	2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico	m/e 537 (M+1)
44	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico	LC-ES/MS m/e 521 (M+1)
45	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico	LC-ES/MS m/e 493 (M+1)
46	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico	LC-ES/MS m/e 493 (M+1)
47	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-difluór-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico	LC-ES/MS m/e 489,0 (M+1)
48	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isobutil-5-metil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico	LC-ES/MS m/e 549,0 (M+1)
49	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-4-propil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico	LC-ES/MS m/e 535,0 (M+1)
50	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico	LC-ES/MS m/e 507,0 (M+1)
51	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-4-fluorfenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 554,0 (M-1)
52	Ácido 3-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetilsulfanil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]benzóico	LC-ES/MS m/e 568,0 (M-1)
53	Ácido 3-{4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-3-il}-propiónico	LCMS (ES+): 523,3
54	Ácido {4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-il}-acético	LCMS (ES+): 509,0
55	Ácido {4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-3-il}-acético	LCMS (ES+): 509,0
56	Ácido 3-{4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-	LCMS (ES+):

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
	pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-3-il)-acrílico	521,3
57	Ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-3-carboxílico	LCMS (ES+): 534,0
58	Ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-2-carboxílico	LCMS (ES+): 536,0
59	Ácido 5-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-3-carboxílico	LCMS (ES+): 534,3
60	Ácido 6-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	LCMS (ES+): 564,3
61	Ácido (5-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-3-il)-acético	LCMS (ES+): 548,0
62	Ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	LCMS (ES+): 548,0
63	Ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	LCMS (ES+): 551,0
64	Ácido 6-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	LCMS (ES+): 567,0
65	Ácido 6-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	LCMS (ES+): 567,0
66	Ácido 4'-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	LC-MS: 509,0 (M-1),
67	Ácido 3-[(4-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 534,0 (M-1),
68	Ácido 3-[(4-[4-ciclobutil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 548,0 (M-1),
69	Ácido 3-[(4-[2-(2-cloro-6-trifluormetil-fenil)-4-	LC-ES/MS

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
	isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi}-fenil}-metil-amino)-metil}benzóico	m/e 516,0 (M-1)
70	Ácido 3-[(4-[2-(3,5-difluor-2-trifluormetil-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 518,0 (M-1),
71	Ácido 3-[(4-[2-(2-fluor-6-trifluormetil-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 500,0 (M-1)
72	Ácido 4-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzilamino}-benzóico	LC-MS: 522,2 (M-1),
73	Ácido 4-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etilamino)-benzóico	LC-MS: 536,3 (M-1),
74	Ácido 3-{4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-il}-propiónico	LCMS (ES+): 523,3
75	Ácido 4-[(4-[2-ciclopropil-2-(2,6 dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC-ES/MS m/e 550,0 (M+1)
76	Ácido 3-[(4-[2-(cloro-6-trifluormetil-fenil)-4-ciclopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 570,0 (M+1)
77	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 550,0 (M+1)
78	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-2-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 566,0 (M+1)
79	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 547,0 (M+1)
80	Ácido 4-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-	LC-ES/MS m/e 552,0

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
	metil]-benzóico	(M-1),
81	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 538 (M+1)
82	Ácido 4-[(4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-ES/MS m/e 552 (M+1)
83	Ácido 6-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 564,3 (M+1)
84	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indole-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 546,0 (M+1)
85	Ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 548,0 (M+1)
86	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 549,0 (M+1)
87	Ácido 4-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC-ES/MS m/e 568,3 (M+1), 566,3 (M-1)

Exemplo 88

Ácido 2-[2-({4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-5-metil-benzóico

Etapa A

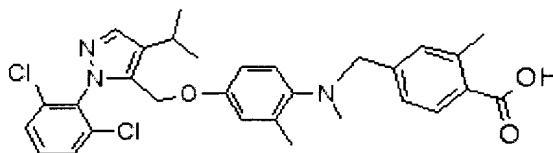
- 5 A uma solução de {4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amina (168 mg, 0,416 mmol) em 10 mL de 1,2-dicloroetano são adicionados éster metílico do ácido 4-metil-2-(2-oxo-etil)-benzóico (80 mg, 0,416 mmol) e AcOH (10 mg). A mistura reacional é deixada sob agitação à temperatura ambiente por 15 minutos e é tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (176 mg, 0,832 mmol). A mistura reacional é dei-
- 10

xada, sob agitação, à temperatura ambiente, por 2 horas e é finalizada com água (5 mL). A mistura é concentrada e extraída duas vezes com acetato de etila (30 mL). As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio, concentradas sob pressão reduzida, e purificadas via cromatografia "flash", eluindo com hexanos/acetato de etila (60:40) para produzir o éter metílico intermediário (0,125 g, 52%).

Etapa B

A uma solução do éster metílico intermediário da Etapa A (122 mg, 0,210 mmol) em 2,0 mL de THF e 1,0 mL de MeOH é adicionado hidróxido de sódio (2,0 mL, 2,0M em água). A mistura reacional é deixada sob agitação a 60°C, por 2 horas. A mistura reacional é neutralizada com HCl (2,0 mL, 2,0M em água) e o solvente orgânico é removido sob pressão reduzida. O resíduo resultante é extraído duas vezes com acetato de etila (10 mL). As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e são concentradas sob pressão reduzida para produzir o composto do título (0,110 g, 92%). ES/MS m/e (³⁵Cl) 566,3 (M+1).

Exemplo 89



Ácido 4-[(4-{2-[(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com a preparação do ácido 2-[2-({4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-etil]-5-metil-benzóico, usando o material de partida apropriado. LC-ES/MS m/e 552,0 (M+1), 550,0 (M-1). Os compostos listados na tabela 3 são preparados essencialmente de acordo com a preparação do ácido 2-[2-({4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-etil]-5-metil-benzóico, usando o material de partida apropriado.

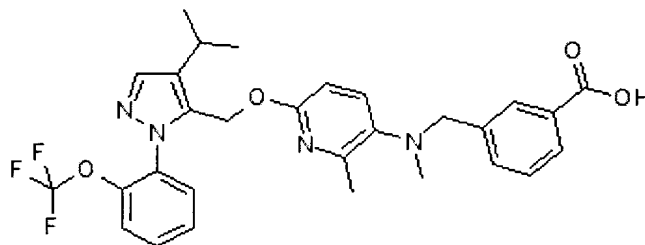
TABELA 3

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
90	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-etil-amino)-metil]-benzóico	LC/MS (ES+): 552,0,
91	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-propil-amino)-metil]-benzóico	LC/MS (ES+): 566,0,
92	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-isobutil-amino)-metil]-benzóico	LC/MS (ES+): 580,3
93	Ácido 2-{4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-fenil}-2-metil-propiãoico	LC/MS (ES+): 580,3
94	1-{4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico	LC/MS (ES+): 578,3
95	Ácido 2-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-benzóico	LC/MS (ES+): 552,0,
96	Ácido 3-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-benzóico	LC/MS (ES+): 552,0
97	Ácido 4-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-benzóico	LC/MS (ES+): 552,0
98	Ácido 2-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-4-fluor-benzóico	LC-MS: 570,3 (M+1),
99	Ácido 2-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-5-metóxi-benzóico	LC-MS: 582,5 (M+1),
100	Ácido 4-Cloro-2-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-benzóico	LC-MS: 588,3 (M+1),
101	Ácido 2-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-4-metil-benzóico	LC-MS: 566,5 (M+1),

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
102	Ácido 3-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-4-metil-benzóico	LC-MS: 566,0 (M+1),
103	Ácido 2-butóxi-5-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-benzóico	LC-MS: 624,3 (M+1),
104	Ácido 4-butóxi-3-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-benzóico	LC-MS: 624,3 (M+1),
105	Ácido 3-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-4-flúor-benzóico	LC-MS: 570,0 (M+1),
106	Ácido 5-[2-((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-etil]-2-flúor-benzóico	LC-MS: 570,0 (M+1),
107	Ácido 4-(((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-3-formilamino-benzóico	LC-MS: 581,0 (M+1),
108	Ácido 2-benzilóxi-4-(((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 644,0 (M+1), 642,0 (M-1),
109	Ácido 4-(((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-pentil-benzóico	LC-MS: 608,3 (M+1), 606,0 (M-1),
110	Ácido 2-butilamino-4-(((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 623,0 (M+1), 621,0 (M-1),
111	Ácido 4-(((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-trifluormetil-benzóico	LC-MS: 606,0 (M+1), 604,0 (M-1),
112	Ácido 3-(((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-5-trifluormetil-benzóico	LC-MS: 606,0 (M+1), 604,0 (M-1),
113	Ácido 5-(((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-flúor-benzóico	LC-MS: 556,0 (M+1), 554,0 (M-1),
114	Ácido 3-(((4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-	LC-MS:

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
	pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-4-metóxi-benzóico	568,0 (M+1), 566,0 (M-1)
115	Ácido 5-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-1H-pirrol-2-carboxílico	LC-MS: 527,0 (M+1), 525,0 (M-1),
116	Ácido 2-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-furan-3-carboxílico	LC-MS: 528,0 (M+1), 526,0 (M-1),
117	Ácido 3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzilamino}-4-metil-benzóico	LC-MS: 536,0 (M-1),
118	Ácido 3-butóxi-5-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 610,0 (M+1), 608,3 (M-1)
119	Ácido 5-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-tiofeno-2-carboxílico	LC-MS: 544,0 (M+1), 542,0 (M-1),
120	Ácido 2-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-oxazol-4-carboxílico	LC-MS: 529,0 (M+1), 527,0 (M-1)
121	Ácido 2-benzoil-4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS m/e 642,0 (M+1), 640,0 (M-1)

Exemplo 122



Etapa A

Éster metílico do ácido 3-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-benzóico

- 5 A uma solução, na temperatura ambiente, de 6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-ilamina (100 mg,

0,246 mmol) em MeOH (3 mL) é adicionado éster metílico do ácido 3-formil-benzóico (40 mg, 0,246 mmol). A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente, por 10 minutos. Decaborano (12 mg, 0,0738 mmol) é adicionado e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, 5 formaldeído (2,0 mL, 37% em água) é adicionado e a mistura reacional é agitada à temperatura ambiente por 10 minutos. Decaborano (12 mg, 0,0738 mmol) é adicionado e a reação é agitada à temperatura ambiente. Depois de 2 horas, a mistura reacional é concentrada e o resíduo é cromatografado (SiO₂ 40 g, 0% a 20% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (97 10 mg, 69%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,91-7,88 (m, 1H), 7,81 (dt, 1H, J=4,6, 2,5 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,59-7,50 (m, 4H), 7,48-7,41 (m, 3H), 6,39 (d, 1H, J=7,9 Hz), 5,13 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,03 (sept, 1H, J=6,6 Hz), 2,46 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,18 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Etapa B

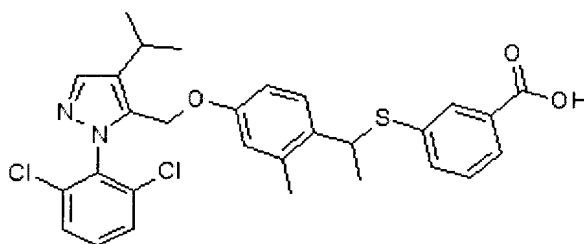
15 Ácido 3-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-benzóico

A uma solução, na temperatura ambiente, de Éster metílico do ácido 3-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-benzóico (106 mg, 0,186 mmol) em dioxano (2 mL) é adi- 20 cionada uma solução de hidróxido de lítio (279 µL, 0,558 mmol, 2,0N em água). A mistura reacional é aquecida para 50°C. A reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é particionado entre Et₂O e água. O pH da camada aquosa é ajustado para aproximadamente 7 e é extraída com uma segunda porção de Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são lavadas 25 com água, secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas para render o composto do título (99 mg, 96%). ES/MS m/e 553,3 (M+1).

Os compostos listados na tabela 4 são preparados de acordo com a preparação do ácido 3-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-benzóico, usando o material 30 de partida apropriado.

TABELA 4

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
123	Ácido 4-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC/MS (ES+): 555,3
124	Ácido 5-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-2-metóxi-benzóico	LC/MS (ES+): 585,3
125	Ácido 4-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-2-pentil-benzóico	LC/MS (ES+): 625,3
126	Ácido 4-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC/MS (ES+): 569,0
127	Ácido 4-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-2-pent-1-inil-benzóico	LC-ES/MS m/e 621,0 (M+1), 100%

Exemplo 128

Etapa A

5 Éster metílico do ácido 3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzóico

A uma solução, na temperatura ambiente, de 1-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etanol (75 mg, 1,78 mmol) em tolueno são adicionados Éster metílico do ácido 3-mercaptop-benzóico (299 mg, 1,78 mmol) e tri-N-fosfina (668 µL, 2,68 mmols). A mistura reacional é resfriada para 0°C. 1,1'-(Azocarbonil)-dipiperidina (676 mg, 2,68 mmols) é adicionado e a mistura reacional é aquecida para a tempera-

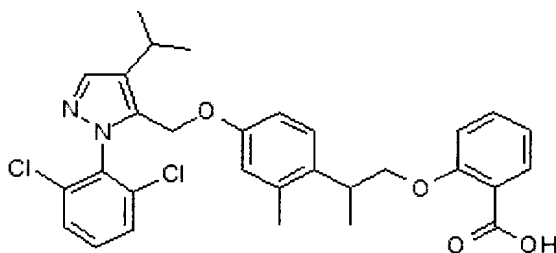
tura ambiente, durante a noite. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é cromatografado (40 g de SiO₂, 0% a 30% de EtOAc/Hexanos) para render o composto do título (541 mg, 54%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00-7,98 (m, 1H), 7,99 (t, 1H, J=1,8 Hz), 7,87 (dt, 1H, J=4,6, 2,5 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 3H), 6,61-6,54 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,53 (q, 1H, J=7,0 Hz), 3,90 (s, 3H), 2,99 (sept, 1H, J=6,6 Hz), 2,32 (s, 3H), 1,56 (d, 3H, J=6,9 Hz), 1,30 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Etapa B

Ácido 4-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzóico

A uma solução, na temperatura ambiente, de éster metílico do ácido 3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzóico (10 mg, 0,0176 mmol) em dioxano (2 mL) é adicionada uma solução de hidróxido de lítio (26 µL, 0,052 mmol, 2,0N em água). A mistura reacional é aquecida para 50°C. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é particionado entre Et₂O e água. O pH da camada aquosa é ajustada para aproximadamente 4 e é extraída com uma segunda porção de Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (MgSO₄), filtradas e concentradas para render o composto do título (10 mg, quant.). ES/MS m/e (³⁵Cl) 556,3 (M+1).

Exemplo 129



Ácido 2-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propóxi)-benzóico

O composto do título é preparado essencialmente de acordo com a preparação do Ácido 4-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzóico usando o material de partida apropriado. Racemato LC/MS (ES+): 553,0, Isômero 1 LC/MS

(ES+): 553,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 553,0.

Os compostos listados na tabela 5 são preparados essencialmente de acordo com a preparação do Ácido 4-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzóico, usando o

5

TABELA 5

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
130	Ácido 2-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-6-metil-benzóico	LC/MS (ES+): 553,0,
131	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-naftaleno-2-carboxílico	LC/MS (ES+): 589,0,
132	Ácido 5-cloro-2-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-benzóico	LC/MS (ES+): 573,0
133	Ácido 2-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-5-metóxi-benzóico	LC/MS (ES+): 569,0
134	Ácido 2-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-5-metil-benzóico	LC/MS (ES+): 553,0
135	Ácido 4-(2-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-benzóico	LC/MS (ES+): 539,0
136	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-benzóico	LC/MS (ES+): 539,0
137	Ácido 2-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-benzóico	LC/MS (ES+): 539,0
138	Ácido 2-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propóxi)-6-metil-benzóico	LC/MS (ES+): 567,0
139	Ácido 2-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propóxi)-5-metil-benzóico	LC/MS (ES+): 567,0
140	Ácido 2-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propóxi)-4-metil-benzóico	LC/MS (ES+): 567,0

¹ Quando presentes, enantiômeros individuais são isolados da mistura racêmica via cromatografia quiral. O isômero 1 elui da coluna primeiro e o isômero 2 elui da coluna em segundo.

141	Ácido 2-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propóxi)-3-metil-benzóico	LC/MS (ES+): 567,0,
142	Ácido 3-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propóxi)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 553,0 , Isômero 1 LC/MS (ES+): 553,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 553,0
143	Ácido 4-(2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propóxi)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 553,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 553,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 553,0
144	3-(1-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 555,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 555,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 555,0
145	4-(1-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 555,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 555,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 555,0
146	Ácido 3-(1-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 571,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 571,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 571,0
147	Ácido 3-(1-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-piridin-3-il}-	Racemato LC/MS (ES+): 542,0,

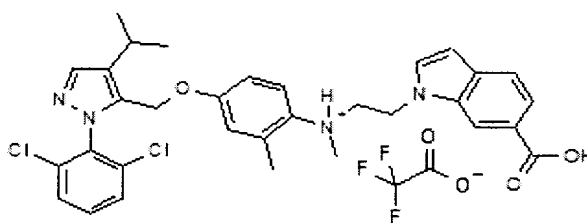
	etilsulfanil)-benzóico	Isômero 1 LC/MS (ES+): 542,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 542,0
148	Ácido 4-(1-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-piridin-3-il}-etilsulfanil)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 542,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 542,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 542,0
149	Ácido 3-(1-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-piridin-3-il}-etilsulfanil)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 542,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 542,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 542,0
150	Ácido 3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil}-etilsulfanil)-benzóico	LC/MS (ES+): 541,0,
151	Ácido 4-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil}-etilsulfanil)-benzóico	LC/MS (ES+): 541,0,
152	Ácido 3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzilóxi}-benzóico	LC/MS (ES+): 525,0,
153	Ácido 4-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzilóxi}-benzóico	LC/MS (ES+): 525,0,
154	Ácido (3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzilóxi}-fenil)-acético	LC/MS (ES+): 539,0
155	Ácido (4-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzilóxi}-fenil)-acético	LC/MS (ES+): 539,0
156	Ácido 4-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzilóxi}-2-propil-benzóico	LC/MS (ES+): 567,0,
157	Ácido 5-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-	LC/MS (ES+): 567,0

	2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzilóxi]-2-propil-benzóico	
158	Ácido 4-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-benzilóxi]-2-metil-benzóico	LC/MS (ES+): 539,0
159	Ácido 3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 539,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 539,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 539,0,
160	Ácido 4-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-etóxi)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 537,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 537,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 537,0,
161	Ácido 3-(1-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-piridin-3-il}-etóxi)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 526,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 526,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 526,0,
162	Ácido 4-(1-{6-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-piridin-3-il}-etóxi)-benzóico	Racemato LC/MS (ES+): 526,0, Isômero 1 LC/MS (ES+): 526,0, Isômero 2 LC/MS (ES+): 526,0,
163	Ácido -(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil}-etóxi)-benzóico	LC/MS (ES+): 525,0,
164	Ácido 4-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil}-etóxi)-benzóico	LC/MS (ES+): 525,0

165	Éster metílico do ácido 4-[(4-[2-ciclopropil-2-(trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC-ES/MS m/e 580,0 (M+1)
166	Ácido 2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 551 (M+1)
167	Ácido 4-[(2-cloro-4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC-ES/MS m/e 588,2 (M+1)
168	Ácido 4-[(2-cloro-4-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC-ES/MS m/e 570,0 (M+1)
169	Ácido 4-[(2-cloro-4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC-ES/MS m/e 574,0 (M+1)
170	Ácido 4-[(4-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-fluor-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC-ES/MS m/e 554,0 (M+1)
171	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-fluor-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC-ES/MS m/e 556,0 (M+1)
172	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico	LC-ES/MS m/e 538,2 (M+1)
173	Ácido 4'-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	ES/MS m/e 493,0 (M+1)
174	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	ES/MS m/e 566,0 (M+1)
175	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	ES/MS m/e 562,0 (M+1)
176	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico	ES/MS m/e 590,0 (M+1)
177	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-	ES/MS m/e 576,0 (M+1)

	1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico	
178	Ácido 6-{4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	ES/MS m/e 565,0 (M+1)
179	Ácido 4-[[{4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzóico	ES/MS m/e 552,2 (M+1)
180	Ácido 2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico	LC-ES/MS m/e 551 (M+1)

Example 181



Trifluoracetato de [2-(6-carbóxi-indol-1-il)-etil]-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amônio

Etapas A

- 5 A uma suspensão, a 0°C, de hidreto de sódio (10 mg, 0,235 mmol, 60% de dispersão em óleo) em DMF (22 mL) é adicionada uma solução de éster metílico do ácido 1H-indol-2-carboxílico (34 mg, 0,195 mmol) em DMF (2 mL), gota-a-gota. A reação é aquecida para a temperatura ambiente durante 30 minutos. A reação é resfriada para 0°C e uma solução de (2-
- 10 Bromo-etil)-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amina (80 mg, 0,156 mmol) em DMF (2 mL) é adicionada, gota-a-gota. A reação é aquecida para a temperatura ambiente e é agitada durante a noite. A mistura reacional é finalizada com cloreto de amônio aquoso saturado e é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é particionado entre
- 15 Et₂O e água. A camada aquosa é extraída com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para render uma mistura de produtos de éster e ácido carboxílico (83 mg, 88%).

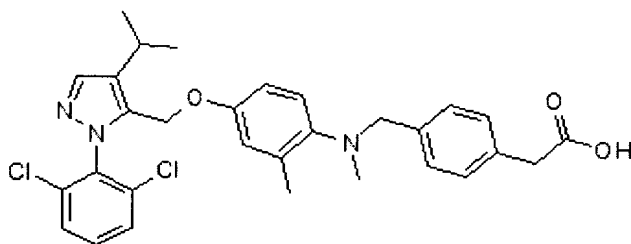
Etapas B

A uma solução, na temperatura ambiente, do ester metílico da Etapa A (83 mg, 0,137 mmol) em MeOH/água (1/1 mL) é adicionado hidróxido de potássio (231 mg, 4,11 mmols). A mistura reacional é aquecida para 80°C, durante a noite. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é particionado entre Et₂O e água. O pH da camada aquosa é ajustado para 6-7. A camada aquosa é extraída com Et₂O e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado via HPLC de fase reversa (C18 OBD 19x 100 mm, 30 a 70% de ACN/água (TFA a 0,1%) a 20 mL/min) para render o composto do título. ES/MS m/e (³⁷Cl) 593,0 (M+1).

Os compostos listados na tabela 6 são preparados essencialmente de acordo com a preparação do Trifluor-acetato de [2-(6-carbóxi-indol-1-il)-etil]-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amônio, usando o material de partida apropriado.

15 TABELA 6

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
182	Trifluor-acetato de [2-(4-carbóxi-indol-1-il)-etil]-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amônio;	LC/MS (ES+): 593,0
183	Trifluor-acetato de [2-(2-carbóxi-indol-1-il)-etil]-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amônio;	LC/MS (ES+): 593,0
184	Trifluor-acetato de [2-(3-carbóxi-indol-1-il)-etil]-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amônio;	LC/MS (ES+): 593,0
185	Trifluor-acetato de [2-(5-carbóxi-indol-1-il)-etil]-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amônio;	LC/MS (ES+): 593,0
186	Trifluor-acetato de [2-(6-carbóxi-indol-1-il)-etil]-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amônio;	LC/MS (ES+): 593,0
187	Trifluor-acetato de [2-(7-carbóxi-indol-1-il)-etil]-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amônio;	LC/MS (ES+): 591,0

Example 188

Etapa A

Éster metílico do ácido {4-[(4-{2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-fenil}-acético

- 5 A uma solução, na temperatura ambiente, de {4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amina (82 mg, 0,204 mmol) em acetonitrila (3 mL) são adicionados éster metílico do ácido (4-bromometil-fenil)-acético (52 mg, 0,214 mmol) e carbonato de cézio (133 mg, 0,408 mmol). A mistura reacional é aquecida para 80°C, durante a noite.
- 10 A mistura reacional é concentrada, sob pressão reduzida. O resíduo cromatografado (40 g de SiO₂, 0% a 20% de EtOAc/Hex). HPLC fase reversa (C18 OBD 19x 100 mm, 30 a 70% de ACN/água (TFA a 0,1%) a 20 mL/min) é empregada para remover aproximadamente 10% de amina de partida presente para render o composto do título (78 mg, 68%). LC-ES/MS m/e 566,3
- 15 (M+1), 95%.

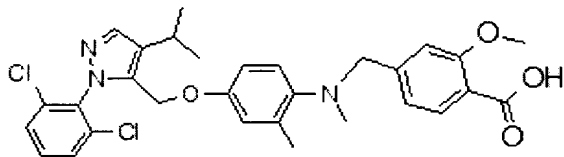
Etapa B

Ácido {4-[(4-{2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]fenil}-acético

- 20 A uma solução, na temperatura ambiente, de Éster metileno do ácido {4-[(4-{2-(2,6-diclorofenil-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-fenil}-acético (81 mg, 0,143 mmol) em dioxano (2 mL) é adicionada uma solução de hidróxido de lítio (215 µL, 0,429 mmol, 2,0N em água). A mistura reacional é aquecida para 50°C. A reação é concentrada e o resíduo é particionado entre Et₂O e água. O pH da camada aquosa é ajustada para aproximadamente 7 e a camada aquosa é extraída com uma segunda porção de Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são
- 25 lavadas com água, secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas para render

o composto do título (75 mg, 95%). ES/MS m/e (^{35}Cl) 552,0 (M+1).

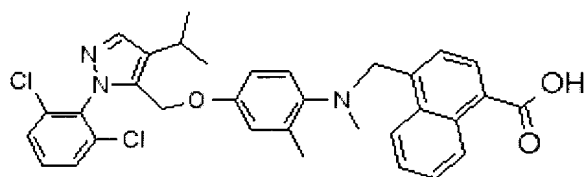
Exemplo 189



Ácido 4-[(4-{2-[(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-metóxi-benzóico

- 5 O composto do título é preparado essencialmente de acordo com a preparação do ácido {4-[(4-{2-[(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-fenil}-acético, usando o material de partida apropriado. LC-ES/MS m/e 568,0 (M+1), 566,0 (M-1).

Exemplo 190



- 10 Ácido 4-[(4-{2-[(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-naftaleno-1-carboxílico

- O composto do título foi preparado essencialmente de acordo com a preparação do ácido {4-[(4-{2-[(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-fenil}-acético usando o material de partida apropriado. LC-ES/MS m/e 588,3 (M+1), 586,0 (M-1)

- Os compostos listados na tabela 7 são preparados essencialmente de acordo com a preparação do ácido {4-[(4-{2-[(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-fenil}-acético, usando o material de partida apropriado.

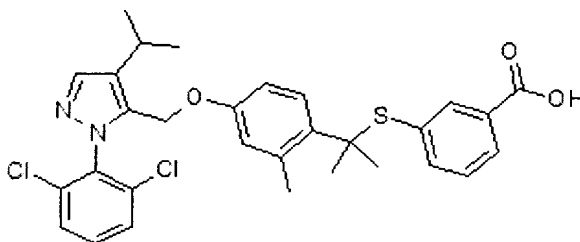
20 TABELA 7

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
191	Ácido 2-{4-[(4-{2-[(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-fenil}-propiónico	LC/MS (ES+): 566,3

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
192	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-3-metóxi-benzóico	LC-MS: 568,0 (M+1), 566,0 (M-1)
193	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-3-flúor-benzóico	LC-MS: 556,0 (M+1), 554,0 (M-1)
194	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metóxi-benzóico	LC-MS: 568,0 (M+1), 566,0 (M-1)
195	Ácido 3-bromo-4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 618,0 (M+1)
196	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-isopropóxi-benzóico	LC-MS: 596,0 (M+1), 594,0 (M-1)
197	Ácido 2-butóxi-4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 610,0 (M+1), 608,0 (M-1)
198	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-naftaleno-1-carboxílico	LC-MS: 588,3 (M+1), 586,0 (M-1)
199	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-5-metil-benzóico	LC-MS: 552,3 (M+1), 550,3 (M-1)
200	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2,3-diflúor-benzóico	LC-MS: 574,0 (M+1), 572,3 (M-1),
201	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-	LC-MS:

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
	pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-3-trifluormetil-benzóico	606,0 (M+1), 604,3 (M-1),
202	Ácido 6-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-nicotínico	LC-MS: 539,3 (M+1), 537,3 (M-1)
203	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-3-hidróxi-benzóico	LC-MS: 554,0 (M+1), 552,0 (M-1)
204	Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-4-flúor-benzóico	%), LC-MS: 556,0 (M+1), 554,0 (M-1)
205	Ácido 2-butóxi-5-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico	LC-MS: 610,0 (M+1), 608,3 (M-1)
206	5-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-furan-2-carboxílico	LC-MS: 528,0 (M+1), 526,0 (M-1)
207	Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-(propano-1-sulfonilamino)-benzóico	LC-ES/MS m/e 659,0 (M+1), 657,0 (M-1)

Exemplo 208



Etapa A

Éster metílico do ácido 3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzóico

A uma solução, na temperatura ambiente, de 2-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-propan-2-ol (100 mg, 0,230 mmol) em DCE (1 mL) é adicionado iodeto de zinco (37 mg, 0,115 mmol). A reação é agitada à temperatura ambiente, por 10 minutos. Uma solução de 4-mercaptobenzoato de metila (38 mg, 0,225 mmol) em DCE (1 mL) é adicionada e a reação é agitada durante a noite, à temperatura ambiente. A reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é cromatografado (40 g de SiO₂, 0% a 30% de EtOAc/Hex) para render o composto do título (84 mg, 63%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, 2H, J=7,5 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,44 (d, 2H, J=7,9 Hz), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,03 (d, 2H, J=7,5 Hz), 6,89 (d, 1H, J=8,8 Hz), 6,61 (s, 1H), 6,41 (d, 1H, J=8,5 Hz), 4,81 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,02 (sept, 1H, J=6,6 Hz), 2,73 (s, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,32 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Etapa B

Ácido 3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzóico

A uma solução, na temperatura ambiente, do Éster metílico do ácido 3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzóico (91 mg, 0,156 mmol) em dioxano (2 mL) é adicionada uma solução de hidróxido de lítio (234 µL, 0,468 mmol, 2,0N em água). A mistura reacional é aquecida para 50°C. A mistura reacional é concentrada e o resíduo é particionado entre Et₂O e água. O pH da camada aquosa é ajustada para aproximadamente 4 e é extraída com uma segunda porção de Et₂O. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, secadas (MgSO₄), filtradas, e concentradas para render o composto do título (84 mg, 95%). ES/MS m/e (³⁵Cl) 569,0 (M+1).

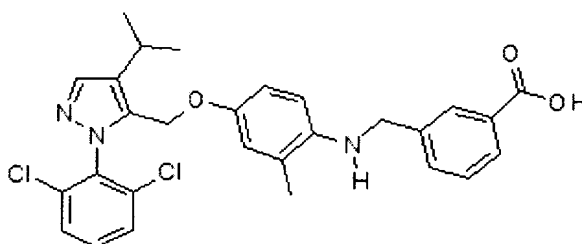
Os compostos listados na tabela 8 são preparados de acordo com a preparação do Ácido 3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzóico, usando o mate-

rial de partida apropriado.

TABELA 8

Ex	Nome Químico	Dados Físicos
209	Ácido 3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzóico	LC/MS (ES+): 569,0
210	Ácido 4-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzóico	LC/MS (ES+): 569,0,
211	Ácido [4-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	LC/MS (ES+): 583,0,
212	Ácido [3-(1-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	LC/MS (ES+): 583,0,
213	Ácido 3-(1-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzóico	LC/MS (ES+): 585,0
214	Ácido 4-(1-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzóico	LC/MS (ES+): 585,0
215	Ácido [4-(1-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	LC/MS (ES+): 599,0
216	Ácido [3-(1-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	LC/MS (ES+): 599,0

Exemplo 217

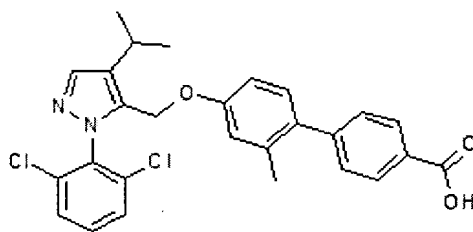


5 Ácido 3-((4-((2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi)-2-metil-fenilamino)-metil)-benzóico

A uma solução, a 0°C, de Éster metílico do ácido 3-[(ter-

butoxycarbonil-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-
 metil-fenil}-amino)-metil]-benzóico (797 mg, 1,24 mmol) em dioxano (10 mL)
 é adicionado ácido clorídrico (3,12 mL, 12,40 mmols, 4M em dioxano), gota-
 a-gota. A reação é aquecida à temperatura ambiente e é agitada durante a
 5 noite. A mistura reacional é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é
 particionado entre EtOAc e H_2HCO_3 aquoso, saturado. A camada aquosa é
 extraída com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com
 salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas, e concentradas sob pressão reduzida.
 O resíduo é cromatografado (120 g de SiO_2 , 0% a 30% de EtOAc/Hex) para
 10 render o composto do título (603 mg, 90%). ES/MS m/e (^{35}Cl) 524,0 (M+1).

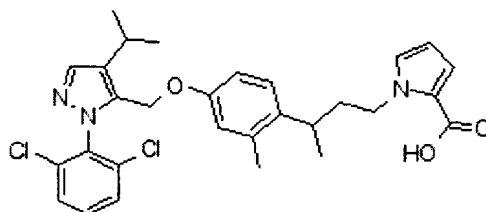
Exemplo 218



Ácido 4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

O composto do título é preparado essencialmente conforme
 15 descrito para a preparação do composto de Ácido 3-({4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-
 isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenilamino}-metil)-benzóico, usando o
 material de partida apropriado. LC-MS: 495 (M+1)

Exemplo 219



Ácido (+/-)-1-(3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-butil)-1H-pirrol-2-carboxílico

Etapas A

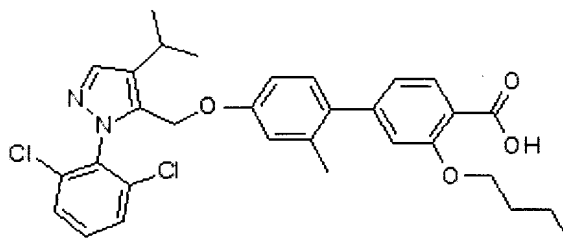
A uma solução de pirrol-2-carboxilato de metila em dimetilfor-

mamida (3 mL) é adicionado carbonato de cézio (0,118 g, 0,366 mmol) seguido por éster 3-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-butílico do ácido (+/-)-3-nitro-benzenossulfônico (0,116 g, 0,183 mmol). A mistura reacional é aquecida para 75°C, durante a noite. A reação é finalizada com água seguida por HCl 1N. A solução resultante é extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secadas sobre suflato de magnésio, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é purificado via cromatografia "flash", eluindo com 0 a 3% de acetato de etila:tolueno para dar o éster metílico.

Etapa B

A uma solução do éster metílico da Etapa A (12 mg, 1 equiv.) em metanol é adicionado NaOH 1N (0,11 mL, 5 equiv.). A reação é aquecida para refluxo por 3 horas. A reação é concentrada sob pressão reduzida e o resíduo é dissolvido em água. HCl 1N é adicionado e o produto precipitado é isolado via filtração, (7 mg, 58%); ES/MS m/e: 539,8 (M+0), 541,8 (M+2).

Exemplo 20



Ácido 3-butóxi-4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

20 Etapa A

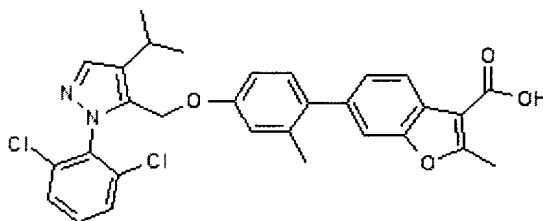
Uma solução de 3-butóxi-4'-hidróxi-2'-metil-bifenil-4-carbaldeído (0,198 g, 0,696 mmol) e 5-bromometil-4-isopropil-1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-pirazol (0,242 g, 0,696 mmol) em DMF (2,0 mL) é tratada com K₂CO₃ (0,192 g, 1,39 mmol). A mistura é agitada a 70°C, por 2 horas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente e finalizada com água (10 mL). A mistura é extraída com acetato de etila (20 mL x 2), e as camadas orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O re-

síduo é purificado por cromatografia de sílica-gel, eluindo com 20% de acetato de etila em hexanos para dar 3-butóxi-4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carbaldeído (0,125 g, 33%). ES/MS m/e 551,0; 553,0 (M+1).

5 Etapa B

Uma solução de 3-butóxi-4'-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2'-metil-bifenil-4-carbaldeído (0,125 g, 0,227 mmol) em t-BuOH (2,0 mL) e 2-metil-2-butenol (1,0 mL) a 0°C é tratada com uma solução de NaClO₂ (205 mg, 2,27 mmols) e NaH₂PO₄·H₂O (313 mg, 2,27 mmols) em água (2,0 mL). A mistura é agitada, a 0°C, por 60 minutos. A camada orgânica é separada, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é purificado usando cromatografia em sílica-gel, eluindo com 50% a 100% de acetato de etila em hexanos para dar o composto do título (0,120 g, 93%). ES/MS m/e 566,8; 568,7 (M+1).

15 Exemplo 221



Ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-bifenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

Etapa A

Uma solução de 4-bromo-3-metil-fenol (135 mg, 0,723 mmol) e 5-bromometil-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol (210 mg, 0,603 mmol) em dimetilformamida (1,0mL) é tratada com carbonato de potássio (84 mg, 0,603 mmol). A mistura reacional é aquecida a 80°C, por 60 minutos e resfriada para a temperatura ambiente. A mistura é carregada diretamente sobre uma coluna de sílica-gel e purificada com 25% de EtOAc/Hexanos para proporcionar 5-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol (0,258 g, 94%). ES/MS m/e (M+1) 454,8.

Etapa B

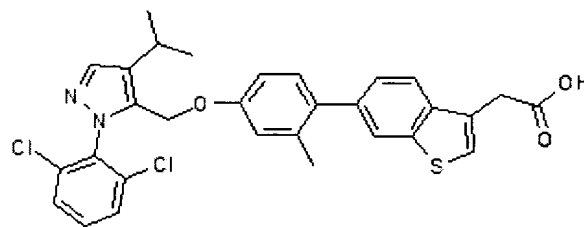
Uma solução de éster metílico do ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico (162 mg, 0,512 mmol) e 5-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol (256 mg, 0,563 mmol) em tolueno (5 mL) é evacuada e preenchida com N₂ três vezes. Pd(OAc)₂ (11,5 mg, 0,051 mmol), 2-dicicloexilfosfino-2,6-dimetóxi-1,1'-bifenila (42 mg, 0,102 mmol), e fosfato de potássio (N-hidrato, tribásico, 218 mg, 1,02 mmol) em 0,5 mL de água são adicionados. A mistura resultante é evacuada e preenchida com N₂ três vezes. A mistura é agitada a 110°C, por 16 horas, e resfriada à temperatura ambiente. A mistura é filtrada através de um chumaço de Celite®, e o filtrado é concentrado. O resíduo é purificado por cromatografia em sílica-gel com 25% de EtOAc/Hexanos para proporcionar o produto de éster metílico do ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico (89 mg, 31%). ES/MS m/e 564,8 (M+1).

15 Etapa C

O composto do título é preparado por hidrólise a partir do éster de acordo com a preparação do Ácido 3-(2-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetil-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzóico (Exemplo 1), usando o material de partida apropriado.

20 LC-MS: 550,8; 548,8 (M+1).

Exemplo 222



Ácido 6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-3-il)-acético

Etapa A

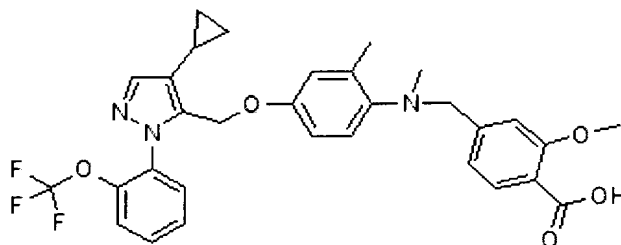
25 Uma solução de éster etílico do ácido [6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-3-il]-acético (267 mg, 0,770 mmol) e 5-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol

(280 mg, 0,616 mmol) em tolueno (10 mL) é evacuada e preenchida com N₂, três vezes. Pd(OAc)₂ (5,5 mg, 0,024 mmol), 2-dicicloexilfosfino-2,6-dimetóxi-1,1'-bifenila (20 mg, 0,049 mmol), e fosfato de potássio, tribásico, N-hidratado (262 mg, 1,23 mmol) são adicionados. A mistura é agitada a 100°C, por 15 horas. A mistura reacional é resfriada para a temperatura ambiente, e o resíduo é purificado por cromatografia "flash" (eluído com 25% de EtOAc/Hexanos) e as frações apropriadas são concentradas. O material é secado sob vácuo para produzir éster etílico do ácido (6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (43 mg, 12% de rendimento). ES/MS m/e 592,8; 594,8 (M+1).

Etapa B

Uma solução de éster etílico do ácido (6-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-3-il)acético (43 mg; 0,072 mmols) em tetraidrofurano (1,0 mL) e metanol (1,0 mL) é tratada com hidróxido de sódio (1,0 mL; 1,0N). A mistura é agitada à temperatura ambiente, por duas horas, e finalizada com HCl (1,0 mL, 1,0M). A mistura é extraída com EtOAc (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia "flash" (eluindo com 30 a 100% de EtOAc/Hexanos) e as frações apropriadas são concentradas. O material é secado sob vácuo para produzir o composto do título (28 mg, 68%). ES/MS m/e 564,8; 566,8 (M+1); 562,8; 564,8 (M-1).

Exemplo 223



Ácido 4-[(4-{4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metóxi-benzóico

Etapa A

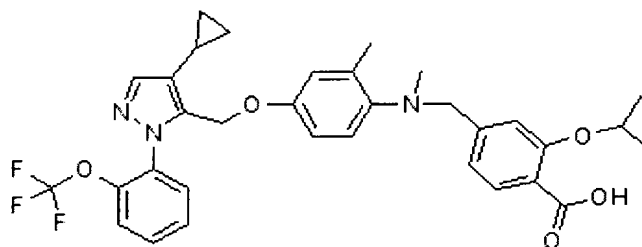
Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 30 mg, 0,75 mmol) é

adicionado a uma solução de {4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amina (0,31 g, 0,75 mmol) e éster metílico do ácido 4-bromometil-2-metóxi-benzóico (0,320 g, 1,23 mmol) em DMF (3 mL), à temperatura ambiente. A reação é aquecida para 40°C, por 2 horas. A mistura é diluída com água e é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secadas sobre MgSO₄. O resíduo bruto é purificado via cromatografia radial (placa de 2 mm, 20 a 40 de THF-heptano para produzir o éster metílico do ácido 4-(((4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metóxi-benzóico (303 mg, 68%). ES/MS m/e 596,0 (M+1).

Etapa B

Uma mistura de éster metílico do ácido 4-(((4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-benzóico (0,30 g, 0,51 mmol), hidróxido de sódio (5N, 0,5 mL), THF (3 mL) e metanol (3 mL) é aquecida para refluxo por 1 hora. A reação é resfriada e acidificada com HCl 5 N, então diluída com água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com salmoura e secadas sobre MgSO₄ para dar o composto do título (285 mg, 97%) como uma espuma de cor branca esmaecida. LC-ES/MS m/e 582,0 (M+1).

Exemplo 224



Ácido 4-(((4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-isopropóxi-benzóico

Etapa A

De um modo similar à preparação do éster metílico do ácido 4-(((4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metóxi-benzóico, utilizando {4-[4-ciclopropil-2-(2-

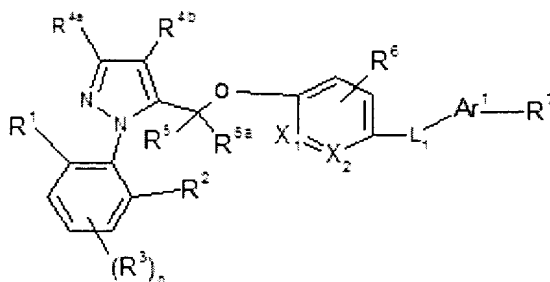
trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amina e éster metílico do ácido 4-bromometil-2-isopropóxi-benzóico, é preparado o éster metílico do ácido 4-[(4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-isopropóxi-benzóico. ES/MS m/e 624,0 (M+1).

Etapa B

De um modo similar à preparação do ácido 4-[(4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-isopropóxi-benzóico, utilizando éster metílico do ácido 4-[(4-[4-ciclopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-isopropóxi-benzóico. LC-ES/MS m/e 610,2 (M+1).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



p é 0 ou 1 ou 2;

X_1 é C ou N e X_2 é C or N; com a condição que ambos X_1 and X_2

5 não sejam N;

R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, halo, $-SC_1$ - C_6 alquila, e $-S-C_1$ - C_3 haloalquila;

10 cada R^3 é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, e halo;

R^{4a} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_3 - C_8 cicloalquila, C_4 - C_8 alquilcicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, e C_1 - C_6 haloalcóxi;

15 R^{4b} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_3 - C_8 cicloalquila, C_4 - C_8 alquilcicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, e C_1 - C_6 haloalcóxi;

R^5 e R^{5a} são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, e C_1 - C_3 alquila;

20 R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, halo, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 haloalcóxi, NO_2 , C_3 - C_8 cicloalquila, e C_4 - C_8 alquilcicloalquila;

25 L_1 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, C_1 - C_6 alquila, $CR^a=CR^b$, etinila, C_1 - C_5 alquilenos, C_1 - C_5 alquil-S-, C_1 - C_5 alquil-O-, $N(R^c)$ - C_1 - C_5 alquila, e $-C_1$ - C_5 alquil- $N(R^c)$ -, em que R^a e R^b são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e C_1 - C_3 alquila;

e R^c é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em H, C_1-C_5 alquila, C_1-C_3 alquilfenila e C_4-C_8 alquilocicloalquila;

5 Ar^1 é selecionado do grupo que consiste em indolila, tienila, benzotienila, naftila, fenila, piridinila, pirazolila, oxazolila, benzoisoxazoila, benzofuranila, pirrolila, tiazolila, benzoisotiazolila, indazolila, e furanila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em hidróxi, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, halo, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 alcóxi, $-OC_1-C_2$ alquilfenila, $N(R^c)SO_2C_1-C_6$ alquila, $-C(O)R^{10}$, e $NHC(O)R^{10}$;

10 R^7 é selecionado do grupo que consiste em $COOH$, C_1-C_5 alquil $COOH$, $-O-C_1-C_5$ alquil $COOH$, C_2-C_4 alquenil $COOH$, C_3-C_8 cicloalquil $COOH$, e $CONR^{11}R^{11}$;

cada R^{10} é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila, e fenila;

15 cada R^{11} é independentemente hidrogênio, ou C_1-C_6 alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que p é 0 ou 1 ou 2;

20 X_1 é C ou N e X_2 é C ou N; com a condição que ambos X_1 e X_2 não sejam N;

R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, C_1-C_3 tioalquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_3 haloalcóxi, e halo;

25 R^3 é ausente ou independentemente selecionado do grupo que consiste em C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_3 haloalcóxi, e halo;

R^{4a} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila,

C_3-C_6 cicloalquila, e C_4-C_5 alquilocicloalquila;

30 R^{4b} é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila,

C_3-C_6 cicloalquila, e C_4-C_5 alquilocicloalquila;

R^5 e R^{5a} são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, e C_1 - C_3 alquila;

R^6 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 haloalquila, halo, e $-NO_2$;

5 L_1 é selecionado do grupo que consiste em uma ligação, $CR^a=CR^b$, etinila, C_1 - C_3 alquil-S-, C_1 - C_3 alquil-O-, $N(R^c)$ - C_1 - C_3 alquila, e $-C_1$ - C_3 alquil- $N(R^c)$ -, em que R^a e R^b são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio e C_1 - C_3 alquila; e R^c é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em H, C_1 - C_5 alquila, C_1 - C_3 alquilfenila, e C_4 - C_8 alquilcicloalquila;

Ar^1 é selecionado do grupo que consiste em indolila, benzotienila, benzoisotiazolila, indazolila, naftila, fenila, piridinila, pirazolila, pirrolila, tienila, tiazolila, e furanila, cada um opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em hidróxi, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 haloalquila, halo, C_2 - C_4 alquenila, C_2 - C_4 alquinila, C_1 - C_4 alcóxi, $-OC_1$ - C_2 alquilfenila, $-NHC(O)R^{10}$;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em $-COOH$, $-C_1$ - C_3 alquil $COOH$, $-O$ - C_1 - C_3 alquil $COOH$, e, $-CONR^{11}R^{11}$;

20 cada R^{10} é, independentemente, selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, C_1 - C_3 alquila, e fenila;

cada R^{11} é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, ou C_1 - C_5 alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

25 3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, em que p é 0 ou 1;

X_1 e X_2 são ambos C, ou X_1 é N e X_2 é C;

R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, CF_3 , SCF_3 , OCF_3 ,

30 R^3 é flúor, cloro C_1 - C_3 alquila, CF_3 , SCF_3 , ou OCF_3 ;

R^{4a} é hidrogênio, metila, etila ou isopropila ou ciclopropila;

R^{4b} é H, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 haloalquila, C_1 - C_3 haloalcóxi, ou C_3 - C_4 cicloalquila;

R^5 e R^{5a} são, cada um, independentemente, selecionados de H ou C_1-C_3 alquila;

grupo Ar^1 é um grupo fenila, indolila, piridinila, pirrolila, tienila, naf-
tila, tiazolila, furanila, pirazolila, indazolila, benzoisotiazolila, e benzotienila,
5 cada um opcionalmente substituído com um ou dois grupos independente-
mente selecionados de C_1-C_5 alquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_2 haloalcóxi, e C_1-C_3
haloalquila;

R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro;

L_1 é uma ligação, etenila, $-CH(CH_3)-S-$, $C(CH_3)_2-S-$, $-CH_2O-$, -
10 CH_2CH_2O- , $-CH(CH_3)-O-$, $-CH(CH_3)CH_2O-$, $-CH(CH_2CH_3)-O-$, $-CH_2NH-$, -
 CH_2CH_2NH- , $-N(R^c)CH_2-$, $N(R^c)CH_2CH_2-$, ou $N(R^c)CH_2CH_2CH_2-$; em que R^c é
hidrogênio, C_1-C_2 alquila, benzila ou $-CH_2CH_2-O-CH_2-$;

R^7 é $COOH$, $-CH_2COOH$, $-CH(CH_3)COOH$, $-ciclopropilCOOH$, -
 $C(CH_3)_2COOH$, $CONH_2$, $C(O)NHCH_3$, ou $C(O)NHCH_2CH_3$;

15 R^{10} é hidrogênio ou C_1-C_2 alquila; e

R^{11} é hidrogênio ou C_1-C_2 alquila.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 3, em que X_1 e
 X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do
grupo que consiste em cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluorme-
20 tóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é ete-
nila, etenila, $-N(CH_3)CH_2-$, ou $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidro-
gênio; R^6 é hidrogênio, metila, cloro ou bromo; Ar^1 é fenila, indolila, indazoli-
la, benzotienila, ou benzoisotiazolila, cada um opcionalmente substituído
com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila,
25 metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é $COOH$.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X_1 e
 X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do
grupo que consiste em cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluorme-
tóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é -
30 $N(CH_3)CH_2-$, ou $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hi-
drogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, benzoisotiazolila, indazolila, indo-
lila ou benzotienila, cada um opcionalmente substituído com um grupo sele-

cionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

5 6. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, ou $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é uma ligação, $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, ou $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, benzoisotiazolila, indazolila, indolila ou benzotienila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

20 8. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; e R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, ou $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R^5 e R^{5a} são ambos hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é benzoisotiazolila, indazolila, indolila ou benzotienila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH .

30 9. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila;

la; L_1 é uma ligação; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, benzoisotiazolila, indazolila, indolila ou benzotienila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é uma ligação; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila opcionalmente substituída com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, and trifluormetóxi; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é etenila; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, tienila, pirrolila, furanila, ou tiazolila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que X_1 e X_2 , ambos, são C; p é 0; R^1 e R^2 são, independentemente, selecionados do grupo que consiste em cloro, flúor, trifluormetila, tiotrifluormetila, e trifluormetóxi; R^3 é hidrogênio; R^{4a} é hidrogênio; R^{4b} é trifluormetila, isopropila ou ciclopropila; L_1 é etenila, $-N(CH_3)CH_2-$, ou $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 e R^{5a} , ambos, são hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar^1 é fenila, tienila, pirrolila, furanila, ou tiazolila, cada um opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, metóxi, etóxi, isopropóxi e ciclopropóxi; e R^7 é COOH;

13. Composto selecionado do grupo que consiste em:

Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-

- fenil}-metil-amino)-metil]-2-metóxi-benzóico,
- Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico,
- Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-isopropóxi-benzóico,
- 5 Ácido 2-butóxi-4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- Ácido 2-benzilóxi-4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- 10 Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-naftaleno-1-carboxílico,
- Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-pentil-benzóico,
- Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-5-metil-benzóico,
- 15 Ácido 2-butilamino-4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-trifluormetil-benzóico,
- 20 Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-5-trifluormetil-benzóico,
- Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-3-hidróxi-benzóico,
- Ácido 5-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-flúor-benzóico,
- 25 Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-4-flúor-benzóico,
- Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-4-metóxi-benzóico,
- 30 Ácido 2-butóxi-5-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- Ácido 3-butóxi-5-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2*H*-pirazol-3-ilmetóxi]-2-

- metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzóico,
- Ácido 3-[(4-[4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- Ácido 4-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- 5 Ácido 4-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- 10 Ácido 3-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- Ácido 4-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- Ácido 3-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-benzóico,
- 15 Ácido 5-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-2-metóxi-benzóico,
- Ácido 4-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-2-pentil-benzóico,
- 20 Ácido 4-[(6-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico,
- Ácido 6-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico,
- Ácido 6-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
- 25 Ácido 5-{4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico,
- Ácido 5-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico,
- 30 Ácido 2-{4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiazole-5-carboxílico,
- Ácido 6-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-

fenil}-metil-amino)-metil]-nicotínico,

Ácido 4-[(4-[4-isopropil-2-(2-trifluormetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzóico,

5 Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-etil-amino)-metil]-benzóico, e um sal, enantiômero ou diastereômero solvato, farmaceuticamente aceitável deste.

14. Composto do Ácido 2-[2-({4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-etil]-5-metil-benzóico.

10 15. Composto do Ácido 3-[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-5-metil-benzóico.

16. Composto do ácido -[(4-[2-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-etil-amino)-metil]-benzóico.

15 17. Método para tratar dislipidemia, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 a um paciente que necessite deste.

20 18. Método para reduzir os níveis de LDL colesterol, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 a um paciente que necessite deste.

19. Método para reduzir triglicerídeos plasmáticos, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 a um paciente que necessite do deste.

25 20. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, para reduzir LDL, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz em um paciente que necessite deste.

30 21. Método para tratar aterosclerose, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 a um paciente que necessite deste.

22. Uso de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 para o tratamento de aterosclerose, que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme, definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, a um paciente que necessite deste.

23. Composição farmacêutica que compreende um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, e um veículo, diluente, ou excipiente.

24. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, na fabricação de um medicamento para tratar doenças mediadas pelo TXR.

RESUMO

Patente de Invenção: "**AGONISTAS DE FXR**".

Compostos da fórmula em que as variáveis são como definidas aqui e suas composições farmacêuticas e métodos de uso são descritos
5 como úteis no tratamento de dislipidemia e doenças relacionadas.

