

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

(21) PI0707427-1 A2



* B R P I 0 7 0 7 4 2 7 A 2 *

(22) Data de Depósito: 02/02/2007
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)

(51) Int.CI.:

C07D 413/12
C07D 413/14
C07D 417/14
A61K 31/42
A61K 31/427
A61P 3/06

(54) Título: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO PARA TRATAR DISLIPIDEMIA, ATROSCLOROSE, E DIABETES E COMPLICAÇÕES DA MESMA, PARA ELEVAR OS NÍVEIS PLÁSMICOS DE HDL, E PARA DIMINUIR TRIGLICERÍDEOS PLÁSMICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO

(30) Prioridade Unionista: 03/02/2006 US 60/765407, 30/06/2006 US 60/806310

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

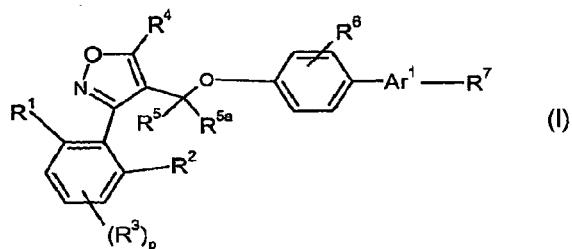
(72) Inventor(es): Alan M. Warshawsky, Anna Belen Bueno Melendo, Francisco Javier Agejas-Chicharro, Jason Matthew Ochoada, Lindsay Scott Stelzer, Michael Gregory Bell, Michael James Genin, Peter Ambrose Lander, Peter Rudolph Manninen, Quanrong Shen, Robert Anthony Doti, Ryan Edward Stites, Tianwei Ma

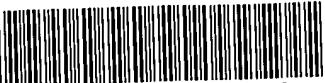
(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007061515 de 02/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/092751 de 16/08/2007

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, METODO PARA TRATAR DISLIPIDEMIA, ATROSCLOROSE, E DIABETES E COMPLICAÇÕES DA MESMA, PARA ELEVAR OS NÍVEIS PLÁSMICOS DE HDL, E PARA DIMINUIR TRIGLICERÍDEOS PLÁSMICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO em que variáveis são da maneira aqui definida, e suas composições farmacêuticas e métodos de uso usados para tratar dislipidemia e doenças relacionadas.





PI0707427-1

1

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO PARA TRATAR DISLIPIDEMIA, ATROSCLEROSE, E DIABETES E COMPLICAÇÕES DA MESMA, PARA ELEVAR OS NÍVEIS PLÁSMICOS DE HDL, E PARA DIMINUIR TRIGLICERÍDEOS PLÁSMICOS,
5 COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito aos campos de química orgânica medicinal, farmacologia e medicina.

10

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Dislipidemia e doenças relacionadas a dislipidemia, por exemplo, aterosclerose, doença da artéria coronária, acidente vascular cerebral, etc., são a maior causa de morte, morbidez e perda econômica. Lipídios plásmicos, especialmente frações de colesterol, são reconhecidos por ter um papel significativo na saúde cardiovascular. Modulação favorável de lipídio plásmico, tais como triglicerídeos, colesterol HDL e colesterol LDL, é desejável.
15

O pedido de patente internacional WO 03/015771 A1 revela certos isoxazóis para uso no tratamento de doenças mediadas pelo receptor FXR NR¹H4. O pedido de patente internacional WO 00/37077 revela certos isoxazóis que se ligam ao receptor farnesóide X (FXR). O pedido de patente internacional WO 2004/048349 A1 revela compostos usados como agonistas do receptor farnesóide X. O pedido de patente internacional WO 98/28269 revela compostos usados como inibidores do fator Xa.
20

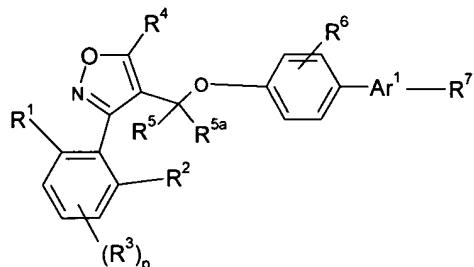
25 Os receptores hormonais nucleares, FXRs, regulam o metabolismo de colesterol plásmico e HDL. Assim, compostos que modulam os FXRs podem melhorar o perfil de regulagem do lipídio, particularmente maiores níveis de HDL. tais compostos são desejáveis e podem ser usados para tratamento de desordens caracterizadas por um perfil de lipídio

indesejável resultante dele incluindo dislipidemia, aterosclerose, diabetes e doenças relacionadas. A presente invenção fornece agonistas FXR inéditos, seletivos e potentes para regulagem benéfica de perfis de lipídio incluindo níveis elevados de HDL.

5

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece um composto da fórmula



p é 0 ou 1;

R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆-, 10 haloalcóxi C₁-C₆-, halo, -SR¹¹ e -S-haloalquila C₁-C₃;

cada R³ é independentemente selecionado do grupo que consiste em -alquila C₁-C₆, -haloalquila C₁-C₆, -alcóxi C₁-C₆-, -haloalcóxi C₁-C₆-, e halo;

R⁴ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila C₁-C₆, -haloalquila C₁-C₆, -cicloalquila C₃-C₈, - alquilcicloalquila C₄-C₈, - 15 alcóxi C₁-C₆-, e -haloalcóxi C₁-C₆;

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

R⁶ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila C₁-C₆, -haloalquila C₁-C₆, e halo;

Ar¹ é selecionado do grupo que consiste em indolila, piridinila, tienila, benzotienila, indazolila, benzotiazolila, benzisoxazolila, benzofuranila e tiazolila, cada qual opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em hidróxi, -alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₈, -alquilC₁-C₄SO₂alquila C₁-C₂, -alquilC₁-C₄Salquila 25

C_1-C_2 , -alquil C_1-C_4 NR¹⁰R¹¹, fenila, - C_1-C_4 alquil-O-alquila C_1-C_4 , e - NHC(O)R¹⁰;

R⁷ é selecionado do grupo que consiste em -CH₂OOOR¹⁰, -OOOR¹⁰, -CONR¹¹R¹¹,

5 -C(O)NHSO₂ alquila C₁-C₄, -C(O)NHSO₂R¹², oxadiazoletona, e oxadiazolona;

cada R¹⁰ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila C₁-C₄, e fenila; cada R¹¹ é independentemente hidrogênio, ou -alquila C₁-C₆;

10 R¹² é -alquila C₁-C₆ ou fenila opcionalmente substituído com -alquila C₁-C₃, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

Os compostos da invenção são moduladores de FXRs. Dessa maneira, os compostos da invenção são usados para alterar beneficamente perfis de lipídio, incluindo, mas sem limitações, redução de colesterol total, 15 redução de colesterol LDL, redução de níveis de colesterol VLDL, elevação de níveis de HDL, redução de níveis de triglicerídeo e sensibilizar beneficamente os efeitos da insulina. Assim, a presente invenção fornece um método para tratar condições mediadas por FXR tal como dislipidemia e doenças relacionadas a dislipidemia que compreende administrar um 20 quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da invenção a um paciente que necessita do mesmo.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da invenção e um carreador farmaceuticamente aceitável.

25 A presente invenção também diz respeito ao uso de um composto da invenção para a fabricação de um medicamento. A presente invenção também fornece o uso de um composto da invenção para a fabricação de um medicamento para tratar condições mediadas por FXR aqui descritas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os termos “modulação” e “modulador” da maneira aqui usada referem-se à regulagem benéfica de genes e processos enzimáticos resultando no organismo do receptor FXR ou nele. Genes chaves modulam FXR em meios metabólicos múltiplos, incluindo colesterol, triglicerídeo, ácido biliático e metabolismo de glicose.

O termo “dislipidemia” da maneira aqui usada refere-se a anormalidade ou quantidades anormais de lipídios e lipoproteínas no sangue e no estados da doença resultante, causado por, exacerbado por, ou adjunto a tal anormalidade (ver *Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th edition, W.B Saunders publishing Company, New York, NY*). Estados da doença englobados na definição de dislipidemia da maneira aqui usada incluem hiperlipidemia, hipertriglicemida, HDL plásrmico baixo, LDL plásrmico alto, VLDL plásrmico alto, colestase do fígado, e hipercolesterolemia.

A frase “doenças relacionadas a dislipidemia” da maneira aqui usada refere-se a doenças cardiovasculares incluindo, mas sem limitações, aterosclerose, trombose, doença da artéria coronária, acidente vascular cerebral, e hipertensão. Doenças relacionadas a dislipidemia também incluem diabetes, resistência a insulina, e complicações da mesma. Complicações de diabetes incluem, mas sem limitações, retinopatia diabética e obesidade.

Da maneira aqui usada, o termo “paciente” inclui animais humanos e não humanos tais como animais domésticos (cães e gatos e similares) e animais de fazenda.

Os termos “tratamento” “tratar” e “tratando” incluem inibir, aliviar, parar, baixar, e reverter o progresso, ou reduzir a gravidade de sintomas patológicos de dislipidemia e doenças relacionadas a dislipidemia.

Da maneira aqui usada, o termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade de um composto da invenção que é parte de um regime terapêutico aprovado, ou é determinado por um prescrevedor

qualificado como suficiente para ser tomado diretamente, para tratar uma condição, ou efeitos detrimetrais destes aqui descritos.

O termo “farmaceuticamente aceitável” é aqui usado como um objetivo e meio substancialmente não deletério para o paciente receptor.

5 O termo “alquila C₁-C₆” ou similares (por exemplo, -alquila C₁-C₂, -alquila C₁-C₃, -alquila C₁-C₄, -alquila C₁-C₅, etc) representa uma fração de hidrocarboneto reta ou ramificada que tem de 1 a 6 (ou da maneira indicada) átomos de carbono, incluindo, mas sem limitações, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, t-butila, e similares. Um
10 grupo alquila opcionalmente substituído é divalente quando conectado ao substrato ou espinha dorsal molecular.

15 O termo “cicloalquila C₃-C₈” ou termos similares refere-se a um anel carbocíclico saturado que tem de 3 a 8 átomos de carbono (ou da maneira indicada), incluindo, mas sem limitações, ciclopropila, ciclopentila e cicloexila.

20 O termo “alquilcicloalquila C₄-C₈” e similares (dependendo do número de átomos de carbono indicado) da maneira aqui usada refere-se a combinação de um grupo alquila e um cicloalquila de maneira tal que o número de átomos de carbono total seja 4 a 8 ou da maneira indicada e o grupo todo seja ligado ao substrato por meio da porção alquila. Por exemplo, alquilcicloalquila C₄-C₈ inclui anéis cicloalquila (por exemplo, cicloalquila C₃-C₇) ligado a pelo menos um átomo de carbono, de maneira tal que o número de átomos de carbono total seja em qualquer lugar de 4 a 8 como, por exemplo, em -CH₂ciclopropila. O termo “halo” significa halogênios incluindo
25 iodo, cloro, bromo e flúor.

O termo “haloalquila C₁-C₆” ou similares (por exemplo, haloalquila C₁-C₃) refere-se a um grupo alquila C₁-C₆ (ou da maneira indicada) substituído com um, dois, três ou mais átomos de halogênio da maneira indicada ou quimicamente apropriada. Exemplos de haloalquila C₁-

C_6 incluem mas sem limitações, trifluorometila, cloroetila, e 2-cloropropila.

Um grupo “alcóxi C_1-C_6 ” ou similares (por exemplo, alcóxi C_1-C_3 , alcóxi C_2-C_6 , etc) é uma fração alquila C_1-C_6 (ou da maneira indicada) conectada através de uma ligação óxi. Exemplos de grupos alcóxi incluem
5 mas sem limitações, metóxi (-OMe), etóxi(-OEt), propóxi (-OPr), isopropóxi (-O*i*Pr), butóxi (-OBu), etc.

O termo “haloalcóxi C_1-C_6 ” ou similares (por exemplo, haloalcóxi C_1-C_3) engloba alcóxi C_1-C_6 em que um ou mais do hidrogênio foi substituído com halogênios. Exemplos de grupos haloalcóxi incluem
10 difluorometóxi, trifluorometóxi, 2-haloetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 4,4,4-trifluorobutóxi, até e inclusive grupos similares que têm o número de átomos de carbono indicado.

Um composto da invenção da maneira ilustrada pela invenção pode ocorrer como qualquer um de seus isômeros todos os quais são objetivos
15 da invenção. Certos compostos da invenção podem possuir um ou mais centros quirais, e assim, podem existir em formas oticamente ativas. Isômeros como estes bem como as suas misturas são no o âmbito da presente invenção. Se um esteroisômero particular for desejado, ele pode ser preparado por métodos bem conhecidos na tecnologia.

20 MODALIDADES PREFERIDAS DA INVENÇÃO

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

Preferivelmente R^1 e R^2 são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_3 , -haloalquila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 -, haloalcóxi C_1-C_3 -, -Salquila C_1-C_3 , -Shaloalquila C_1-C_3 , e halo. Grupos R^1 e R^2 mais preferidos são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, cloro, flúor, trifluorometila, tiotrifluorometila e trifluorometóxi.

Um grupo R^3 preferido é selecionado do grupo que consiste em alquila C_1-C_4 , haloalquila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 -, haloalcóxi C_1-C_3 -, e halo.

Um grupo R³ mais preferido é selecionado do grupo que consiste em cloro, flúor, trifluorometóxi, tiotrifluorometila e trifluorometila. Acima de tudo preferivelmente, R³ está ausente (p é 0).

5 Preferivelmente, R⁴ é selecionado de H, metila, etila, isopropila, ciclopropila e metilciclopropila. Acima de tudo preferivelmente R⁴ é isopropila ou ciclopropila.

Preferivelmente, R⁵ e R^{5a} são cada qual independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, metila e etila. Mais preferivelmente, R⁵ e R^{5a} são ambos hidrogênio.

10 Um grupo R⁶ preferido é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halo, e alquila C₁-C₃. Mais preferivelmente, R⁶ é hidrogênio ou metila.

15 Um grupo Ar¹ preferidos é selecionado do grupo que consiste em indolila, tienila, piridinila, benzotienila, indazolila, benzotiazolila, benzisoxazolila, benzofuranila e tiazolila opcionalmente substituído cada qual anexado a cadeia do composto da invenção em qualquer átomo de carbono disponível. Mais preferivelmente Ar¹ é indolila, tienila, benzotienila, e tiazolila cada qual opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em halo, alquila C₁-C₅, -alquilC₁-C₃SO₂alquilaC₁-C₃, -alquilC₁-C₃-O-alquila C₁-C₃, -alquilC₁-C₃-S-alquilaC₁-C₃, -alquilC₁-C₃NH(alquilaC₁-C₃), -alquilC₁-C₃N(alquila C₁-C₃)₂, fenila, e -NHC(O)alquila C₁-C₃ em que a dita substituição pode ser em carbono e/ou nitrogênio. Mais preferivelmente, Ar¹ é substituído uma vez no átomo de nitrogênio de grupo contendo um nitrogênio.

25 Um substituinte R⁷ preferido é selecionado do grupo que consiste em -alquilCOOH, -C(O)NHSO₂C₁-C₃, -fenilC(O)NHSO₂, -C(O)NHSO₂fenilCH₃, e -COOCH₃. Um grupo R⁷ mais preferido é -COOH.

Cada R¹⁰ é preferivelmente hidrogênio, ou alquila C₁-C₆.

Cada R¹¹ é preferivelmente alquila C₁-C₆.

R^{12} é preferivelmente fenila opcionalmente substituído com alquila C₁-C₃.

Também preferido é um composto da invenção em que:

p é 0, ou 1;

5 R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, CF₃, e -OCF₃,

R^3 é flúor, cloro, CF₃, SCF₃, ou OCF₃;

R^4 é H, isopropila ou ciclopropila;

R^5 e R^{5a} são cada qual independentemente selecionados de H

10 ou metila;

Ar¹ é indolila, piridinila, tienila, tiazolila e benzotienila cada qual opcionalmente substituído com um grupo selecionado do grupo que consiste em alquila C₁-C₄, CF₃, -CH₂CH₂SCH₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, e fenila;

15 R^6 é hidrogênio, ou metila;

R^7 é -COOH, -COOalquilaC₁-C₂, -CONHSO₂alquila C₁-C₄, -CONHSO₂fenila, CONHSO₂fenilmetila, oxadiazolona, e tiadiazolona;

cada R^{10} é independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₆; e

cada R^{11} é independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₆.

20 Mais preferido é um composto da invenção em que cada p é 0;

R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em cloro, flúor, trifluorometila, e trifluorometóxi; R^4 é isopropila ou ciclopropila; R^5 e R^{5a} são ambos hidrogênio; R^6 é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar¹ é tienila, benzotienila, indolila ou tiazolila, cada qual ligado a qualquer átomo de carbono disponível e cada qual opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, butila, isopropila, ciclopropila, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂SCH₂, -CH₂CH₂OCH₂, e fenila; e R^7 é -COOH ou -COOMe.

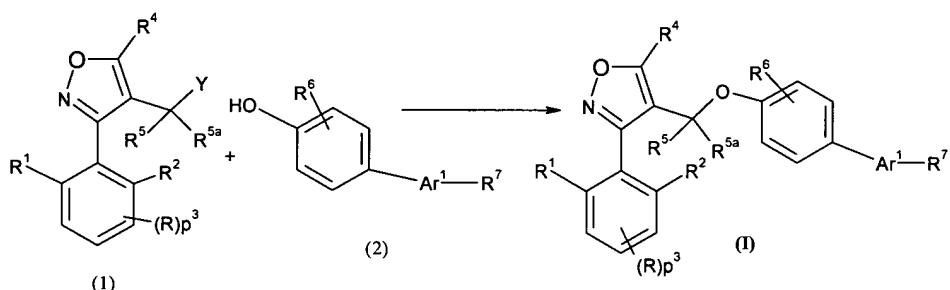
Especialmente preferidos são compostos da invenção

exemplificados aqui.

Os compostos da invenção (fórmula I) podem ser preparados por uma variedade de procedimentos conhecidos na tecnologia e pelos descritos a seguir. Os produtos de cada etapa no Esquema a seguir podem ser recuperados por métodos convencionais incluindo extração, evaporação, precipitação, cromatografia, filtração, trituração, cristalização, e similares. No Esquema a seguir todos os substituintes, a menos que de outra forma indicada, são como definido anteriormente e reagentes adequados são bem conhecidos e apreciados na tecnologia.

10

Esquema 1



Esquema 1 apresenta 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 realizado por pelo menos duas variantes discutidas a seguir.

15

Na primeira variante, um composto apropriado da fórmula (1) é um no qual R¹, R², R³, p, R⁴, R⁵, e R^{5a} são definidos pela fórmula I, e Y é -OH e um composto apropriado da fórmula (2) é um no qual R⁶, R⁷, e Ar¹ são da maneira definida na fórmula (I) ou um grupo que dá origem ao R⁷ da maneira definida na fórmula (I), por exemplo, por formação de um éster, amida, sulfonamida, ou ácido.

20

Por exemplo, um composto da fórmula (1) reage com um composto da fórmula (2) em uma reação de Mitsunobu usando um reagente diazo adequado, tal como DEAD ou ADDP, e similares, e um reagente fosfino adequado tal como trifenil fosfino ou tributilfosfino, e similares. Tais reações são realizadas em um solvente adequado, tal como tolueno,

tetraidrofurano, e similares. De um modo geral, as reações são realizadas em temperaturas de cerca de 0°C a 50°C. Estequiometria típica para esta reação com base no composto da fórmula (1) é cerca de 1 a 2 equivalentes de um composto da fórmula (2) e cerca de 1 a 2 equivalentes cada dos reagentes 5 diazo e fosfino.

Na segunda variante, um composto apropriado da fórmula (1) em que R¹, R², R³, p, R⁴, R⁵, e R^{5a} são definidos pela fórmula 1 e Y é um grupo abandonador e um composto apropriado da fórmula (2) é da maneira definida anteriormente, reagem para formar o composto da fórmula (I) com 10 proteções e/ou desproteções apropriadas ou outras etapas de processamento conhecidas pelos versados na tecnologia ou reveladas aqui. Grupos abandonadores adequados são bem conhecidos na tecnologia e incluem haletos, particularmente cloro, bromo, e iodo; e ésteres de sulfonato, tal como brosila, tosila, metanossulfonila, e trifluorometanossulfonila.

Por exemplo, um composto da fórmula (1) reage com um composto da fórmula (2) em um solvente adequado, tal como acetonitrila, dimetilformamida, tetraidrofurano, piridina, metiletíl cetona e similares. Como poderá facilmente perceber, um excesso de uma base adequada é normalmente usada na reação, incluindo hidreto de sódio, carbonato de 20 potássio, carbonato de sódio, carbonato de césio, bicarbonato de sódio, trietilamina, diisopropetilamina. Tais reações de um modo geral são realizadas a temperaturas de cerca de temperatura ambiente a cerca da temperatura de refluxo do solvente escolhido e tipicamente uso de cerca de 1 a 2 equivalentes do composto da fórmula (2).

Adicionalmente, compostos da fórmula (1) em que R⁷ é um éster podem ser convertidos nos compostos da fórmula (I) em que R⁷ é um ácido por meio de métodos bem conhecidos dos versados na tecnologia. Por exemplo, hidrólise de alquil ésteres únicos em solventes adequados tais como misturas de THF, metanol, etanol, água a temperaturas de cerca de 25-1.000

com bases adequadas. (NaOH, LiOH). Em uma modificação deste método de hidrólise o microondas pode ser usado como uma fonte de energia/calor, especialmente quando o éster é estericamente impedido. Por exemplo um microondas de laboratório utilizando o ajuste de energia mais baixo a cerca de 5 125°C por cerca de 20 minutos em misturas de solvente descritas anteriormente é usado. Quando R⁷ é um t-butil éster o ácido pode formar-se em condições acídicas bem conhecidas pelos versados na tecnologia.

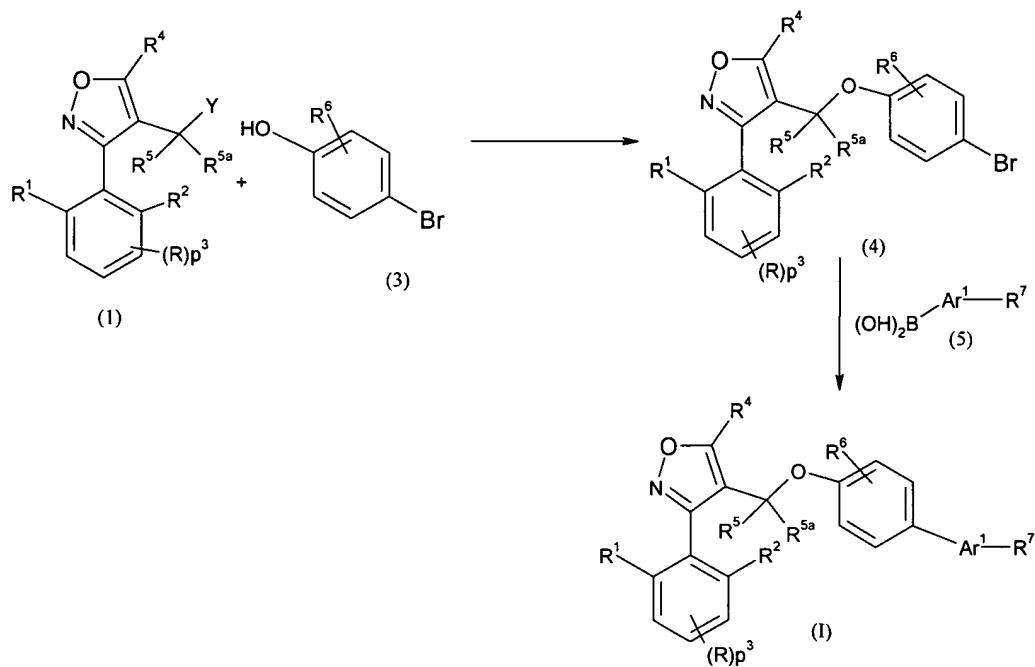
Adicionalmente, compostos da fórmula (I) em que R⁷ é um ácido carboxílico podem ser convertidos nos compostos da fórmula (I) em 10 que R⁷ é um amida ou sulfonamida copulando procedimentos bem conhecidos na tecnologia. Por exemplo, um composto da fórmula (I) em que R⁷ é um ácido, rege com um composto amina ou sulfonamida na presença de um agente de copulação tal como dicicloexilcarbodiimida, cloridrato de 1-[3-15 (dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, e similares, e opcionalmente N,N-dimetilaminopiridina e/ou uma base amina, tal como trietilamina, diisopropiletilamina, e similares, em um solvente adequado, tal como DMF, THF, e similares. Tais reações são de um modo geral realizadas a uma temperatura de cerca de temperatura ambiente a cerca de 60 - 80°C.

Em uma etapa opcional, um sal farmaceuticamente aceitável 20 de um composto da fórmula (I) é formado. A formação de tais sais é bem conhecida e apreciada na tecnologia.

Como poderá facilmente perceber, compostos da fórmula (1) e (2) pode ser facilmente preparados por métodos que são bem conhecidos e estabelecidos na tecnologia, incluindo métodos e procedimentos similares aos 25 aqui descritos. Por exemplo, compostos da fórmula (1) são preparados pela reação de benzaldeídos opcionalmente substituídos com hidroxilamina seguido por cloração com um agente de cloração adequado, tal como N-cloro succinimida, para disponibilizar cloroximas (ver por exemplo *J. Med. Chem.* 2000, 43 (16), 2971-2974). Reação das cloroximas e um β-cetoéster

apropriado em condições básicas com uma base adequada, tal como trietilamina ou metóxido de sódio, deu os penúltimos isoxazol ésteres. Os ésteres podem ser reduzidos aos compostos de álcool da fórmula (1) com métodos bem conhecidos (por exemplo, DIBAL-H, LAH) e 5 subsequêntemente convertidos em um grupo abandonador. Compostos da fórmula (2) são preparados por reações de formação/copulação de ligação carbono-carbono. Reconheceu-se também, que as etapas exigidas para preparar um composto da fórmula (I) podem ser realizadas em qualquer ordem. Por exemplo, incluindo a reação de um composto parcial da fórmula 10 (2) com um composto da fórmula (1), de maneira tal que a última reação realizada de formação/copulação de ligação carbono-carbono fornece um composto da fórmula I. Mais especificamente, um composto da fórmula (3) pode reagir com um composto da fórmula (1) da maneira descrita anteriormente para disponibilizar compostos da fórmula (4) que 15 podem ser convertidos nos compostos da fórmula (I) por meio de reações de formação de ligação carbono-carbono com compostos da fórmula (5) (Esquema 2).

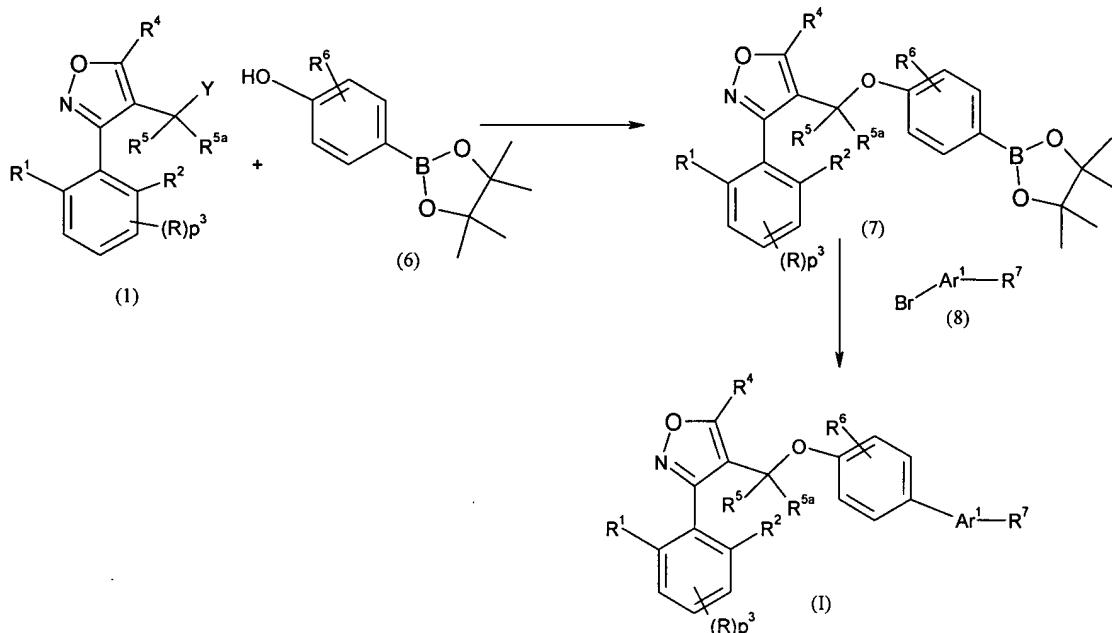
Esquema 2



Alternativamente, a seqüência de reações pode ser ajustada

para preparar compostos da fórmula (I). Por exemplo, da maneira apresentada no Esquema 3, compostos da fórmula (6) podem reagir com compostos da fórmula (1) para fornecer compostos da fórmula (7). Reações de formação de ligação carbono-carbono entre compostos da fórmula (7) e compostos da fórmula (8) fornecem compostos da fórmula (I).

Esquema 3



Como pode ser facilmente entendido, as etapas para preparar os compostos da invenção são dependentes do composto particular sendo sintetizado, do composto de partida, e da variabilidade relativa das frações substituídas. Também contempladas são várias etapas de proteção e desproteção como pode ser exigido ou benéfico para realizar as reações anteriores. A seleção e uso de grupos de proteção adequados é bem conhecida e apreciada na tecnologia (ver, por exemplo, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Certos compostos da invenção existem como formas sólidas amorfas ou cristalinas. Um composto da invenção pode também existir em múltiplas formas cristalinas em que uma ou mais das formas cristalinas são preferidas em relação a outras por causa de ter propriedades mais desejáveis tal como, por exemplo, melhor solubilidade, melhor biodisponibilidade e/ou

melhor estabilidade. Formas cristalinas como estas estão no âmbito da presente invenção. Por exemplo, observou-se que o composto de exemplo 101 existe em duas formas (formas I e II).

Uma presente invenção é ilustrada mais detalhadamente pelos 5 exemplos e preparações aqui revelados. Estes exemplos e preparações são apenas ilustrativos e não devem limitar a invenção de nenhuma maneira. Os termos usados nos exemplos e preparações têm seu significado normal a menos que de outra forma designada. Toda cromatografia é realizada usando sílica gel, a menos que de outra forma indicada.

10 **ENSAIO**

Os protocolos e resultados do ensaio seguinte demonstram a utilidade, eficácia *in vitro* e *in vivo* dos compostos e/ou métodos da presente invenção e são fornecidos com o propósito de ilustração e não de ser limitantes de nenhuma maneira.

15 **Ensaio de recrutamento de cofator FXR-SRC-1**

Compostos são testados em curvas de concentração- resposta por um Ensaio de recrutamento de cofator FXR-SRC-1 usando a tecnologia Alpha Screen (Ensaio Homogêneo de Proximidade Luminescente Amplificado) de acordo com as instruções do fabricante (Perkin Elmer).
20 Resumidamente, 6-domínio de ligação do ligante de FXR humano alvejou HIS purificado (aminoácidos 242-472), domínio de interação do receptor nuclear de SRC-1 humano alvejou GST purificado (aminoácidos 220-394), contas do doador quelato de níquel (Perkin Elmer) e contas do receptor do anticorpo Anti-GST (Perkin Elmer) são misturados juntos e 12 µL por poço
25 são aliquotados em placas de 384 poços. Adicionar os compostos em 3 µL por poço para um volume de ensaio total de 15 µL e incubar a temperatura ambiente no escuro por 4 horas. Após a incubação, compostos que se ligam a FXR e induzem a interação entre o FXR e SRC-1 ligarão a dois tipos de conta na proximidade, gerando luminescência que é quantificada usando um

instrumento Packard Fusion. Calcular valores EC₅₀ para cada composto teste. Compostos da invenção devem ser eficazes no ensaio da interação SRC-1 FXR com EC₅₀s de cerca de 365-3.000 nM. Por exemplo, o composto do Exemplo 7 apresentou um EC₅₀ de 1.300 nM.

5 *Modulação de LDLR-/lipídio sérico*

Adquirir camundongos-/LDLR pela Jackson Laboratories (Stock number 002207, Bar Harbor, Maine, USA). Aclimatar os animais por uma semana antes do início do estudo. Alojar os camundongos individualmente em gaiolas de policarbonato com topes de filtro, e manter os 10 camundongos em um ciclo-claro escuro de 12:12 horas (luz acesa às 6:00 AM) a 21°C. Fornecer água deionizada ad libitum e manter por duas semanas em 'western diet' TD 88137 Diet (42 % de gordura, 0,15 % de colesterol, Harlan Teklad) ad libitum. Otimizar grupos de camundongos-/LDLR machos de cinco a dez semanas com base em níveis triglycerídeo sérico e colesterol. 15 Grupos de dose uma vez diariamente por gavagem oral com várias doses do composto teste por sete dias. No final do período de dosagem do dia sete, coletar sangue por corte na cauda para avaliação química clínica. Medir triglycerídeos séricos, glicose, e colesterol total usando instrumentação e reagentes químicos clínicos padrão (Roche Diagnostic, Indianapolis, IN, USA). Asfixiar os camundongos em uma câmara de CO₂. Realizar punção cardíaca para coletar amostras sanguíneas para análise de FPLC sérico. 20 Ensaiar amostras séricas agrupadas para valores de fração de colesterol de lipoproteína (VLDL, LDL, HDL) por separação em uma coluna de exclusão de tamanho (Superose® 6HR, Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Sweden) com 25 determinação em linha de colesterol.

Neste ensaio, compostos da invenção testados reduzem colesterol total de até 80 % e triglycerídeos até 90 % quando dosados a 10 mg/kg. Mais especificamente o composto do Exemplo 7 abaixa o colesterol total para 63 % e triglycerídeos para 61 % quando dosado a 10 mg/kg.

A dose específica de um composto administrado de acordo com esta invenção será determinada, é claro, pelas circunstâncias particulares em torno do caso incluindo, por exemplo, o composto administrado, a via de administração, o estado do paciente, e a condição patológica sendo tratada.

- 5 Uma dose diariamente típica conterá um nível de dosagem não tóxico de cerca de 0,1 mg a cerca de 500 mg/dia de um composto da presente invenção. Doses diariamente preferidas de um modo geral serão de cerca de 1 mg a cerca de 250 mg/dia.

Os compostos desta invenção podem ser administrados por 10 uma variedade de vias incluindo oral, retal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, e intranasal. Estes compostos preferivelmente são formulados antes da administração. A seleção de dose e via de administração apropriadas será decidida pelo médico atendente. Assim, um outro aspecto da 15 presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e um carreador farmaceuticamente aceitável, diluente, ou excipiente.

Versados na tecnologia podem selecionar facilmente a forma e 20 via de administração próprias dependendo das características particulares dos compostos selecionados, a desordem ou condição a ser tratada, o estágio da desordem ou condição, e outras circunstâncias relevantes. (*Retnington'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 25 forma de comprimidos, cápsulas, sachês, papéis, pastilhas em forma de losangos, hóstias, elixires, ungüentos, adesivos transdérmicos, aerossóis, inalantes, supositórios, soluções, e suspensões.

Os ingredientes ativos totais em tal composição compreendem de 0,1 % a 99,9% em peso da formulação.

Compostos da invenção podem ser formulados como elixires ou soluções para administração oral conveniente ou como soluções apropriadas para administração parenteral, por exemplo, por vias intramuscular, subcutânea ou intravenosa. Adicionalmente, os compostos 5 podem ser formulados como formas de dosagem de liberação sustentada e similares. As formulações podem ser constituídas de maneira tal que elas liberem apenas o ingrediente ativo ou preferivelmente em uma localização fisiológica particular, possivelmente por um período de tempo. Os revestimentos, envelopes, e matrizes de proteção podem ser feitos, por 10 exemplo, de substâncias ou ceras poliméricas.

Preparações e Exemplos

As preparações e exemplos seguintes ilustram mais detalhadamente a invencão.

As abreviações aqui usadas são definidas de acordo com
15 Aldrichimica Acta, Vol 17, No. 1, 1984.

Outras abreviações são definidas da maneira a seguir. “ACN” é acetonitrila; “AcOH” é ácido acético; “MeOH” é metanol; “EtOH” é etanol; “EtOAc” é acetato de etila; “ADDP” é 1,1-(azodicarbonil)dipiperina; “DEAD” é azodicarboxilato de dietila; “TBME” é éter t-butilmétílico; 20 “(OAc)” é acetato; “DMSO-d₆” é dimetilsulfóxido deuterado; “PCy₃” é tricicloexil fosfina, “dba” é dibenzilidenoacetona; “NaOEt” é etóxido de sódio.

Todos os compostos são nomeados usando CherDraw Ultra 7.0 disponível pela CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA.

25 Preparação 1

3 -(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropila -isoxazol-4-carbinol

O composto título é preparado da maneira descrita em J. Med. 3 (16), 2971-2974.

Preparação 2

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

Etapa 1

2,6-dicloro-benzaldeído oxima

5 2,6-dicloro-benzaldeído (7M g,40 mmol) é adicionado a 10 mL de água e 30 mL de metanol. Hidróxido de sódio (4,0 g, 100 mmol) é dissolvido lentamente em 8 mL de água. A solução de hidróxido de sódio é adicionada à solução de benzaldeído. A reação é agitada por toda a noite. A mistura da reação é dividida entre acetato de etila e água. A camada orgânica 10 é lavada com salmoura seca sobre sulfato de sódio sólido. A camada orgânica é filtrada e o solvente é removido sob baixa pressão para render o composto título.

Etapa 2

2,6-dicloro-benzaldeído cloroxima

15 A uma solução de 2,6-dicloro-benzaldeído (7,6 g,40 mmol) em DMF (56 mL) é adicionado N-clorosuccinimida (5,9 g,44,0 mmol) seguido por um quantidade catalítica de gás de HCl. A mistura da reação é agitada por toda a noite. A mistura da reação é dividida entre éter e água. As camadas são separadas e a camada de éter é lavada com salmoura, seca sobre sulfato de 20 sódio. A camada de éter é filtrada e o solvente é removido sob baixa pressão para render o produto bruto. O produto bruto é cromatografado usando um gradiente de acetato de etila em hexano 10 % a acetato de etila em hexano 15 % para render o composto título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8.76 (b,1H), 7.38-7.26(m,3H).

25 Etapa 3

Metil éster do ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

Metil éster do ácido 3-ciclopropil-3-oxo-propiônico (0,55 g, 3,9 mmol) é combinado com etilamina (0,393 g, 3,9 mmol) e é agitado por

cinco minutos. 2, 5 Diclorobenzaldeído-cloro-oxima (0,88 g, 3,9 mmol) é adicionado e a reação é agitada por toda a noite. O solvente é removido sob baixa pressão e o resíduo é purificado por meio de cromatografia flash usando um gradiente de acetato de etila em hexano 1 % a acetato de etila em hexano 5 10 % para render o composto título (0,80g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37(d, 2H), 7,31(t, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 1,38(m, 2H), 1,25(m, 2H).

Etapa 4

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

10 A uma solução a 0°C de metil éster do ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (0,80 g, 2,6 mmol) em THF (8 mL) é adicionado uma solução DIBAL 1 M em tolueno (5,66 mL). A reação é agitada uma hora. Uma solução DIBAL 1 M adicional em Tolueno (5,66 mL) é adicionada e a reação é agitada por mais uma hora. A reação é finalizada com 15 metanol e é acidificada com solução de HCl aquosa (1 M). A solução aquosa é extraída com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e filtrada. O solvente é removido sob baixa pressão para render o composto título (0,68 g, 93 %). ES/MS m/e 284,0 (M+1).

A lista seguinte de compostos é preparada essencialmente da maneira descrita na síntese de (5-ciclopropil-3 -(2, 6 -dicloro-fenil)-isoxazol-20 4-il)-metanol.

Preparação 2A: (5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (0,2 g, 99 %), utilizando 2-trifluorometóxi-benzaldeído, RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,56-7,49 (2H), 7,38 (t,2H), 4,60 25 (s,2H), 2,15 (m,1H),1,23 (m,2H),1,14 (m,2H);

Preparação 2B: [5-ciclopropil-3-(2-flúor-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]- metanol utilizando 2-flúor-6-trifluorometil-benzaldeído, 1 H RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 4,34(s, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,22 (m, 2H), 1,10 (m, 2H);

Preparação 2C: [5-isopropil-3-(2-isopropil-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol utilizando 2-isopropilbenzaldeído, ES/MS m/e 260,0 (M+1), 258,0 (M-1).

Preparação 3

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

A uma solução de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol (1,14 g, 4 mmol) em THF (20 mL) é adicionado PBr₃ (0,76 mL, 8 mmol). A mistura da reação é agitada a refluxo por 30 minutos. A mistura da reação é diluída com EtOAc e é lavada com HCl 0,2 N. A camada orgânica é separada, seca (MgSO₄), filtrada, e concentrada para dar o composto título na forma de um óleo.

Preparação 4

10 4-bromometil-5-ciclopropil-3 -(2-flúor- 6-trifluorometil-fenil)-isoxazol

15 Uma solução de 5-ciclopropil-3-(2-flúor-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (0,203 g, 0,674 mmol) e tribrometo de fósforo (0,094 g, 1,35 mmol) em diclorometano (2 mL) é agitada por 40 minutos. A mistura da reação é dividida entre água e diclorometano. As camadas são separadas e a camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e filtrada. O solvente é removido sob baixa pressão para render o composto título.

Preparação 5

20 4-bromometil-5-ciclopropil-3 -(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol

A uma solução a 0°C de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (0,124 g, 0,44 mmol) em diclorometano (4 mL) é adicionado tribrometo de fósforo (0,261 g, 0,963 mmol). O banho gelado é removido após 20 minutos e a reação é agitada naturalmente por mais vinte minutos a temperatura ambiente. A mistura da reação é finalizada com tampão de pH 7 e extraída com diclorometano diversas vezes. As camadas orgânicas são combinadas, lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de

sódio, filtradas, e concentradas sob baixa pressão para render o composto título (0,124 g, 82 %). RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ 7,45-7,33 (m, 3H), 4,20(s, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,27 (m, 2H), 1,16 (m, 2H).

Preparação 6

5 Metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico

Etapa 1

A uma mistura de ácido 4-metóxi-2-metilfenilborônico (912 mg, 6 mmol), metil éster do ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (1,1 g, 5 mmol) e K_2CO_3 (1,38 g, 10 mmol) em tolueno (30 mL) e água (5 mL) é borbulhado N 2 por 15 minutos seguido por adição de tetraquis(trifenilfosfino) paládio (289 mg, 0,25 mmol). A mistura é agitada a 80°C sobre N 2 por toda a noite e filtrada através de uma almofada de terra diatomácea eluindo com EtOAc. O filtrado combinado é concentrado. O resíduo resultante é purificado por cromatografia de coluna (EtOAc em hexano 0-15 %) para dar metil éster do ácido 5-(4-metóxi-2-metilfenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (540 mg, 39 %). RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,63 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,78(dd, 1H, $J = 2,8, J = 8,4$ Hz), 4,79 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

20 Etapa 2

A uma solução de metil éster do ácido 5-(4-metóxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (540 mg, 2 mmol) em diclorometano (30 mL) a 0°C é adicionado BBr_3 em diclorometano (1 N, 5,0 mL). A mistura é agitada a temperatura ambiente por toda a noite. A reação é finalizada pela adição de metanol e é evaporada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna (0-EtOAc em hexano 20 %) para dar metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (420 mg, 82 %).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,62 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 6,76 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 4,79 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,15 (s, 3H),

2,02 (s, 3H).

A lista seguinte de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação de metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico.

5 Preparação 6A: metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico e ácido 4-metoxifenilborônico, 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).

10 Preparação 6B: metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)tiofeno-2-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 5-bromo-tiofeno-2-carboxílico e ácido 4-metóxi-2-metilfenilborônico, 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).

15 Preparação 6C: metil éster do ácido 5-(2-cloro-4-hidróxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico, utilizando 4-bromo-3-cloro-fenol e ácido 5-metoxicarbonil-tiofeno-2-borônico, RMN ^1H (DMSO-d₆): δ 10,33 (1H), 7,78 (d, 1 H, J = 3,8 Hz), 7,53 (d, 1 H, J = 8,6 Hz), 7,37 (d, 1 H, J = 3,8 Hz), 6,96 (s, 1 H), 6,84 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 3,82 (s, 3H).

20 Preparação 6D: metil éster do ácido 5-(2-cloro-4-hidróxi-fenil-4-metil-tiofeno-2-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico e ácido 4-metóxi-2-cloro-fenil borônico, RMN ^1H (DMSO-d₆): delta 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).

25 Preparação 6E: metil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 2-bromo-4-metil-tiazol-5-carboxílico e ácido 4-metóxi-2-metilfenil borônico, 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 6F: etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-tiazol-5-carboxílico, utilizando etil éster do ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico e ácido 4-metóxi-2-metilfenil borônico, 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 6G: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-nicotínico, utilizando metil éster do ácido 6-cloro-nicotínico e ácido 4-metóxi-2-metilfenil borônico, 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 7

Etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Etapa A

Uma mistura de 4-metóxi-tiobenzamida (5 g, 30 mmol) e etil éster do ácido 2-cloro-3-oxo-butírico (4,6 mL, 33 mmol) em etanol é agitada a refluxo por toda a noite. A reação é concentrada e o resíduo é triturado com eter para dar etil éster do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico na forma de um sólido amarelo (5,8 g, 70 %).

LC-ES/MS m/e 278 (M+1).

Etapa B

A uma solução a -80°C de etil éster do ácido 2-(4-metóxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (550 mg, 2 mmol) em diclorometano (20 mL) é adicionado BBr₃ (5 mL, solução em diclorometano 1 M). A reação é agitada a temperatura ambiente por toda a noite. A reação é finalizada por adição de metanol e é concentrada in vacuo. O resíduo é dividido entre EtOAc e HCl 1 N. A camada orgânica é concentrada e o resíduo é purificado por

cromatografia (EtOAc em hexano 0 a 30 %) para dar o composto título na forma de um sólido castanho, (500 mg, 95 %). LC-ES/MS m/e 264 (M+1), RMN ¹H (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).

5

Preparação 8

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

Uma mistura de tricicloexilfosfino (525 mg, 1,87 mmol), paládio bis(dibenzilidino) acetona (460 mg, 0,801 mmol) e dioxano (200 mL) é agitada a temperatura ambiente por meia hora. À mistura da reação são adicionado 4-bromo-3-metil-fenol (5,00 g, 26,7 mmol), pinacolborano (7,45 g, 40,1 mmol) e acetato de potássio (3,93 g, 40,1 mmol). A mistura da reação é aquecida a 80°C por 20 horas. A mistura da reação é resfriada e diluída com água. A mistura aquosa resultante é extraída com éter diversas vezes. As frações de éter combinadas são lavadas com salmoura, secas (MgSO₄), e concentradas sob baixa pressão. O resíduo é purificado por meio de cromatografia flash (gradiente: MeOH/CH₂Cl₂ 0 a 2 %) para render o composto título (1,6 g, 47 %). Uma segunda purificação de frações impuras é realizada para fornecer um adicional de 2,76 g do composto título para um total de 4,36 g (70 %). ES/MS m/e 233,3 (M-1).

Preparação 9

metil éster do ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)- acético

A uma solução de ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)-acético (683 mg, 2,69 mmol) em metanol (6 mL) é adicionado (trimetilsilil)diazometano (solução em hexano 2,0 M, aproximadamente 6 mL) durante dois minutos a temperatura ambiente. A mistura amarela é concentrada. O resíduo é coletado em metanol e é concentrado diversas vezes para dar o composto título (710 mg, 99 %). ES/MS m/e 266,2 (M-2).

A lista seguinte de compostos é preparada essencialmente da

maneira descrita na preparação de metil éster do ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)- acético.

Preparação 9A: metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico, utilizando ácido 6-bromoindol-3-carboxílico, ES/MS m/e 256,0 (M+2);

Preparação 9B: metil éster do ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico, utilizando ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico;

Preparação 9C: metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, utilizando ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, ES/MS m/e 270,0 (M+2);

Preparação 9D: metil éster do ácido 5-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, utilizando ácido 5-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 3,93 (s, 3H);

Preparação 9E: metil éster do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, utilizando ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,92 (s, 3H).

Preparação 10

Metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Uma mistura de metil éster do ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,787 mmol), carbonato de potássio (100 mg, 0,394 mmol) e DMF (1 mL) é agitada a temperatura ambiente e iodometano (30 μL , 0,47 mmol) é adicionado. Após 1,5 hora, iodometano adicional (10 μL) é adicionado e a reação é agitada por 30 minutos e diluída com diclorometano e filtrada. O filtrado é concentrado sob alto vácuo, diluído com acetato de etila, filtrado e concentrado sob baixa pressão para dar o composto título (105 mg, 99 %). ES/MS nm/e 270,0 (M+2).

A lista seguinte de compostos é preparada essencialmente de

acordo com a preparação de metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico.

5 Preparação 10A: metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, ES/MS m/e 270,0 (M+2);

10 Preparação 10B: metil éster do ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico e brometo de isopropila, o composto título é preparado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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);

15 Preparação 10C: metil éster do ácido 6-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico. ES/MS m/e 238,0 (M + 1).

Preparação 11

15 Metil éster do ácido 6-bromo-1-(2-metóxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico

20 Hidreto de sódio (60 % em óleo mineral, 87 mg, 2,2 mmol) é adicionado a uma solução de metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (500 mg, 1,97 mmol) em DMF (5 mL) a temperatura ambiente e a mistura é agitada por 30 minutos. À mistura da reação é adicionado 1-bromo-2-metóxi-etano (222 μL, 2,36 mmol). Após uma hora, hidreto de sódio (20 mg) é adicionado. Trinta minutos depois, 1-bromo-2-metoxietano (60 μL) é adicionado. A mistura é aquecida a 60°C por uma hora. A mistura resfriada é finalizada com uma pequena quantidade de água e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é coletado em acetato de etila e filtrado. O filtrado é concentrado sob baixa pressão e o resíduo resultante é purificado por cromatografia de coluna (gradiente: acetato de etila/heptano 10 a 60 %) seguido por purificação por meio de cromatografia radial (gradiente: MeOH/CH₂Cl₂ 0 a 1 %) para fornecer o composto título (386 mg, 63 %).

ES/MS m/e 314,0 (M+2).

A lista seguinte de compostos é preparada essencialmente de acordo com a preparação de metil éster do ácido 6-bromo-1-(2-metóxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico.

5 Preparação 11 A: metil éster do ácido 6-bromo-1-butil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico e 1-bromobutano, ES/MS m/e 311,9 (M+1);

10 Preparação 11B: metil éster do ácido 6-bromo-1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico e 1-cloro-2-metilsulfanil-etano, ES/MS m/e 329,9(M+1).

Preparação 12

Metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

A uma mistura a temperatura ambiente de metil éster do ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (100 mg, 0,394 mmol), carbonato de potássio (163 mg, 1,18 mmol) e DMF é adicionado iodometano (30 µL, 0,47 mmol). Após 1,5 hora, iodometano adicional (10 µL) é adicionado e a reação é agitada por 30 minutos. A mistura da reação é diluída com diclorometano e filtrada. O filtrado é concentrado sob alto vácuo, diluído com acetato de etila, e concentrado para dar o composto título (105 mg, 99 %). ES/MS m/e 270,0 (M+2).

20 Preparação 13

Metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

O composto título é preparado essencialmente da maneira descrita na preparação de metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, ES/MS m/e 270,0 (M+2).

Preparação 14

Metil éster do ácido 6-bromo-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carboxílico

Uma mistura de metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-3-

- carboxílico (500 mg, 1,97 mmol), hidreto de sódio (60 % em óleo mineral, 748 mg, 31,2 mmol), iodeto de sódio (295 mg, 1,96 mmol), cloridrato do cloreto de 2-dimetilaminoetila (341 mg, 2,37 mmol) e DMF (60 mL) é aquecida a 100°C por 8 horas. A mistura da reação é resfriada, filtrada, e os
- 5 sólidos são lavados com água e secos em ar. Os sólidos são dissolvidos em MeOH (200 mL) e (trimetilsilil)diazometano (solução em hexano 2,0 M, 20 mL) é adicionado por vários minutos. A mistura da reação é agitada por uma hora e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é dividido entre água e acetato de etila. A camada de acetato de etila é separada e seca sobre MgSO₄.
- 10 O produto bruto é purificado por meio de cromatografia radial usando 2,5 % MeOH/CH₂Cl₂ para disponibilizar o composto título (195 mg, 30 %). ES/MS m/e 327,0 (M+2).

Preparação 15

Metil éster do ácido [5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-il]-acético

Uma mistura de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (287 mg, 1,22 mmol), metil éster do ácido (5-bromo-1H-indol-3-il)-acético (273 mg, 1,02 mmol), tetraquis(trifenilfosfino)paládio(0) (57 mg, 0,046 mmol), DMF (2,7 mL), etanol (1,34 mL) e carbonato de potássio aquoso 2 M (1,34 mL) é aquecida a 100°C por 16 horas. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água e acidificada com HCl 1 N. A solução resultante é extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de magnésio anidro e concentradas. O resíduo é dissolvido em metanol (6 mL) e trimetilsilildiazometano (solução em hexano 2,0 M, aproximadamente 4 mL) é adicionado durante aproximadamente dois minutos a temperatura ambiente. A mistura amarela é concentrada e o resíduo é purificado por meio de cromatografia radial eluindo com um gradiente de acetato de etila/heptano 20 a 50 % e cristalizada a partir de CH₂Cl₂/heptano para dar o composto título

(180 mg, 60 %). ES/MS m/e 296,1 (M+1).

A lista seguinte de compostos é preparada essencialmente da maneira descrita na preparação de metil éster do ácido [5-(4-hidróxi-2-metilfenil)-1H-indol-3-il]-acético.

5 Preparação 15A: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metilfenil)-1 H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico, (134 mg, 63 %);

10 Preparação 15B: metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metilfenil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 5-bromo-1H-indol-2-carboxílico, ES/MS m/e 296,1 (M+1);

15 Preparação 15C: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metilfenil)-1H-indol-2-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1H-indol-2-carboxílico, ES/MS m/e 296,1 (M+1);

20 Preparação 15D: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metilfenil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-hromo-1H-indol-3-carboxílico, ES/MS m/e 282,1 (M+1);

25 Preparação 15E: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, LC-ES/MS m/e 296,0 (M+1);

30 Preparação 15F: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metilfenil)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxílico e 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol, ES/MS m/e 296,1 (M+1);

35 Preparação 15G: metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metilfenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 5-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico, ES/MS m/e 299,1 (M+1);

40 Preparação 15H: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metilfenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, ES/MS m/e 297,3 (M-1);

Preparação 15I: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-(2-metóxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1-(2-metóxi-etil)-1H-indol-3-carboxílico, ES/MS m/e 340,1 (M+1);

5 Preparação 15J: metil éster do ácido 1-butil-6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1-butil-1H-indol-3-carboxílico, MS m/e 338,1 (M+1);

10 Preparação 15K: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico, ES/MS m/e 324,1 (M+1);

15 Preparação 15L: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1-(2-metilsulfanil-etil)-1H-indol-3-carboxílico, ES/MS m/e 354,2 (M-1);

15 Preparação 15M: metil éster do ácido 1-(2-dimetilamino-etil)-6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1-(2-dimetilamino-etil)-1H-indol-3-carboxílico, ES/MS m/e 353,1 (M+1);

20 Preparação 15N: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico composto com metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, utilizando uma mistura de metil éster do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico e metil éster do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, MS 297,0 (M - 1). 7:3

Preparação 16

25 Etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-isopropiltiazol-5-carboxílico

Etapa 1

Etil éster do ácido 2-amino-4-isopropiltiazol-5-carboxílico

A uma solução de etil éster do ácido 4-metil-3-oxo-pentanóico

(10 g, 63,2 mmol) em diclorometano (150 mL) a 0°C é adicionado SO₂Cl₂ (5,64 mL, 69,5 mmol). A mistura da reação é agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura da reação é extraída com água (30 mL). À camada aquosa é adicionado 1,4-dioxano (60 mL) seguido por tiouréia (8,8 g, 63,2 mmol). A mistura é agitada a 80°C por toda a noite e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura da reação é ajustada ao pH 12 com NH₄OH concentrado e filtrada. A torta do filtro é lavada com água para dar o composto título (12,4 g, 92 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,72 (s, 2H), 4,14 (q, 2H), 3,76 (m, 1H), 1,21 (t, 3H), 1,11 (d, 6H).

10

Etapa 2

Etil éster do ácido 2-bromo-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico

A uma solução de etil éster do ácido 2-amino-4-isopropiltiazol-5-carboxílico (4,28 g, 20 mmol) em CH₃CN (30 mL) é adicionado isamilnitrita (4,3 mL, 32 mmol) seguido por brometo de cobre (8,9 g, 40 mmol). A mistura da reação é agitada a 80°C por 3 horas e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é dividido entre EtOAc e água. A fase orgânica é filtrada através de uma almofada de Celite® e o filtrado é concentrado sob baixa pressão. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna (gradiente: EtOAc em hexano 0 a 10 %) para dar o produto título (5 g, 90 %). RMN ¹H (CDC₁₃) δ 4,33 (q, 2H), 3,95 (m, 1H), 1,36 (t, 3H), 1,28 (d, 6H).

15
20

Etapa 3

Etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-isopropiltiazol-5-carboxílico

A uma solução de etil éster do ácido 2-bromo-4-isopropiltiazol-5-carboxílico (834 mg, 3 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (1,4 g, 6 mmol) e K₂CO₃ (828 mg, 6 mmol) em 1,4-dioxano/H₂O (30 mL/5 mL) é borbulhado em gás nitrogênio por 10 minutos. A esta solução é adicionado tetraquistrifenilfosfino paládio (173 mg, 0,15 mmol). A mistura da reação é agitada a 100°C por toda a noite. A

mistura da reação é concentrada sob baixa pressão e o resíduo é dividido entre EtOAc e HCl 1 N. A fase orgânica é concentrada e purificada por cromatografia de coluna (gradiente: EtOAc em hexano 0 a 15 %) para dar o produto título (730 mg, 80 %). RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,99 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 6,68,6,72 (m, 2H), 4,26 (q, 2H), 3,88 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,23 (d, 6H).

A lista seguinte de compostos é preparada essencialmente da maneira descrita na preparação de etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico.

Preparação 16A: etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-propil-tiazol-5-carboxílico, utilizando etil éster do ácido 2-amino-4-propiltiazol-5-carboxílico, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 6,71,6,75 (m, 2H), 4,28 (q, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 0,92 (t, 3H);

Preparação 16B: etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico, utilizando etil éster do ácido 2-amino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico, LC-ES/MS m/e 332 (M+1), 330 (M-1), 91,2 %;

Preparação 16C: etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-fenil-tiazol-5-carboxílico, utilizando etil éster do ácido 2-amino-4-feniltiazol-5-carboxílico, RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 7,76, 7,79 (m, 3H), 7,44, 7,46 (m, 3H), 6,74, 6,77 (m, 2H), 4,23 (q, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,21 (t, 3H);

Preparação 16D: etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-tiazol-4-carboxílico, utilizando etil éster do ácido 2-bromo-tiazol-4-carboxílico, LC-ES/MS m/e 264 (M+1), 262 (M-1), 100 %;

Preparação 16E: etil éster do ácido etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico, utilizando 2-amino-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico, LC-ES/MS m/e 292 (M+1), 290

(M-1), 95,6 %.

Preparação 17

4-bromo-benzo[b]tiofeno

Etapa 1

5 2-bromo-6-flúor-benzaldeído

Uma solução de n-butilíto (em hexano 2,5M, 2,866 L, 7,17 mol) é adicionada gota a gota to um solução agitada de diisopropilamina (745,7 g, 7,37 mol) em tetraidrofurano (1,630 L) de maneira tal que a temperatura é mantida na faixa de -60 a -78°C. A suspensão resultante é agitada por 1,5 hora a -75 a -78°C. Uma solução de 1-bromo-3-fluorobenzeno (1,228 Kg, 7,02 mol) em tetraidrofurano (2,40 L) é adicionada lentamente à mistura da reação por 1,5 hora. A agitação continuou por 30 minutos a -70 a -71°C. Dimetilformamida (511,3 g) é adicionado por 1 hora. A mistura da reação aquecida naturalmente a -15°C e é finalizada pela adição lenta de ácido acético (1,965 L) durante 20 minutos. TBME (5,20 L) e água (6,25 L) são adicionados. A solução resultante é agitada vigorosamente e as camadas são separadas. A camada aquosa é extraída com TBME (1,965 L) duas vezes e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com ácido clorídrico 0,2 M (2 x 5,00 L), solução hidrogeno carbonato de sódio aquosa saturada (2 x 2,50 L) e água (3,50 L). A camada orgânica é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob baixa pressão para disponibilizar o composto título na forma de um sólido cristalino amarelo (1,367 Kg, 96 %). RMN ¹H (CDCl₃): δ 10,36 (s, 1H), 7,49 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,15 (t, 1H, J = 7,9 Hz).

Etapa 2

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

Hidróxido de potássio (415,1 g, 7,40 mol) é adicionado a uma solução agitada de 2-bromo-6-fluorobenzaldeído (1,00 Kg, 4,93 mol) e ácido mercaptoacético (453,8 g, 4,93 mol) em dimetilformamida (5,0 L). A solução resultante é levada a refluxo e mantida (136°C) por 90 minutos. A mistura da

reação é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e é finalizada pela adição lenta de ácido clorídrico (2,25 M, 5,90 L) durante 5 minutos. A mistura é resfriada a 10°C, agitada por 1 hora e o material sólido observado é coletado por filtração. A torta do filtro é lavada com água (1,00 L) e hexano (2,00 L) e seca in vacuo a 40 a 45°C em peso constante para render o composto título (990,0 g, 78,2 %). RMN ¹H (DMSO, do: δ 13,8 (bs, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 8,0Hz).

Etapa 3

10 4-bromo-benzo[b]tiofeno

Pó de cobre (49,8 g) é adicionado a uma mistura agitada de ácido 4-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (995,5 g, 3,87 mol) e quinolina (1,99L) e a mistura resultante é aquecida a e mantida a 185 a 195°C por 5 horas. A mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente e a reação é finalizada pela adição de uma mistura de gelo (5,81 Kg) e ácido clorídrico concentrado (2,48 L). TBME (9 L) é adicionado e a mistura é agitada vigorosamente por 10 minutos e filtrada. As camadas clarificadas são separadas e a camada aquosa é extraída com TBME (1,0 L). Os extratos combinados são lavados com ácido clorídrico (1 M, 2 x 5,00 L) e água (4,0 L), secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, e concentrados sob baixa pressão para disponibilizar o produto bruto (640 g) na forma de um óleo marrom que solidificou em repouso por toda a noite. O resíduo é colocado em suspensão em metanol (500 mL, 0,5 vol) a -10 a 0°C por 1,5 hora, o material sólido observado é coletado por filtração e extraído seco no filtro. Os licores mãe metanólicos são concentrados por evaporação rotatória. O resíduo é combinado com o material sólido isolado, colocado em suspensão em TBME (2,0 L) e os sólidos coletados são lavados com TBME (660 L). Os licores e lavagens combinados e são lavados com ácido clorídrico (1 M, 660 mL), hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado. (2x 1,0 L) e água (4,0 L),

secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e concentrados por evaporação rotatória a 40°C para disponibilizar o produto bruto. O resíduo é colocado em suspensão em metanol (1,10 L) a -10 a 0°C por 1 hora. O sólido observado é coletado por filtração e seco sob vácuo a 20°C para disponibilizar 4-bromo-
5 benzo[b]tiofeno na forma de um sólido branco desbotado (315 g, 37 %). RMN ¹H (CDC₁₃): δ 7,81 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,21 (t, 1H, J = 7,7 Hz).

Preparação 18

Ácido benzo[b]tiofeno-4-carboxílico

10 O composto título (12,4 g, 85 %) é preparado de acordo com J. *Heterocyclic Chem.* **1967**, 4(4), 651-2, utilizando 4-bromo-benzo[b]tiofeno, RMN ¹H (CDC₁₃): δ 8,32-8,25 (m, 2H), 8,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,67 (d, 1H, J = 5,75 Hz), 7,45 (t, 1H, J = 8,0Hz).

15 A lista seguinte de compostos é preparada essencialmente da maneira descrita na preparação de ácido benzo[b]tiofeno-4-carboxílico.

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

20 Preparação 18B: ácido benzo[b]tiofeno-7-carboxílico, (1,05g, 63 %), utilizando 7-bromo-benzo[b]tiofeno RMN ¹H (CDC₁₃): 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 19

Ácido 4-carbóxi-benzo[b]tiofen-2-borônico

Uma solução de n-BuLi (2,5M em hexano, 1,69 mol, 676 mL)
25 é adicionado lentamente a -78°C a uma solução de diisopropilamina (1,69 mol, 236 mL) em 2 L de THF anidro. A mistura é agitada por 30 minutos. Uma solução de ácido benzo[b]tiofeno-4-carboxílico (0,8 mol, 143 g) em 2 L de THF anidro é adicionada lentamente e a mistura é atinge naturalmente 0°C. A reação é resfriada to -30°C e o borato de triisopropila (2 mol, 463 mL) é

5 adicionado lentamente. O banho resfriado é removido e a mistura é atinge naturalmente temperatura ambiente. A reação é finalizada com 1,3 L de concentrada HCl e 1 L de água. A mistura é agitada por toda a noite. O solvente orgânico é removido sob baixa pressão. O precipitado é coletado por filtração, lavada com água, e seca sob vácuo para render o composto título (170,5 g, 96 %). ES/MS m/e 221 (M-1).

Preparação 20

Ácido 6-carbóxi-benzo[b]tiofen-2-borônico

10 O composto título (120 g, 86 %) é preparado essencialmente da maneira descrita na preparação de ácido 4-carbóxi-benzo[b]tiofen-2-borônico utilizando ácido benzo[b]tiofeno-6-carboxílico, ES/MS m/e 221 M-1).

Preparação 21

4-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-

15 isopropil-isoxazol

20 A uma mistura de 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbinol (6,99 mmol; 2,0 g) e 4-bromo-3-metilfenol (8,38 mmol; 1,6 g) em tolueno (100 mL) é adicionado 1, 1'-(azodicarbonil)dipiperidina (10,48 mmol; 2,7 g) seguido por tri-n-butilfosfino (10,48 mmoles; 2,91 mL) e a mistura é agitada por 4 horas. O sólido é separado por filtração e lavado com diclorometano. O filtrado é concentrado sob baixa pressão. O resíduo é chromatografado usando um gradiente de acetato de etila em hexano 0 % a acetato de etila em hexano 50 % para render o composto título (2,95 g, 93 %) na forma de um sólido amarelo desbotado. ES/MS m/e 454 (M-1).

25 Preparação 22

Etil éster do ácido benzo[b]tiofeno-5-carboxílico

Uma solução saturada de HCl em etanol (15 mL) é adicionada a ácido benzo-tiofeno-5-carboxílico (1 g, 5,44 mmol) e a mistura da reação é agitada a 80°C por toda a noite. O solvente é removido sob baixa pressão e

éter dietílico e bicarbonato de sódio saturado são adicionados ao resíduo. As camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com bicarbonato de sódio saturado e água, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada sob baixa pressão para render o composto título (1,0 g, 89 %) na forma de um óleo marrom desbotado. 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 23

Metil éster do ácido benzo[b]tiofeno-7-carboxílico

Cloreto de acetila (14,8 mmol; 1,05 mL) é adicionado a uma solução de ácido benzo[b]tiofeno-7-carboxílico (4,94 mmol; 880 mg) em metanol (20 mL). A mistura da reação é agitada a refluxo por 24 horas. O solvente é removido sob baixa pressão. O resíduo é coletado em acetato de etila lavado com água, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, e concentrado sob baixa pressão para render o composto título (880 mg, 92 %) na forma de um óleo incolor. RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,12 (dd, 1H, $J = 7,2$ Hz, 0,6 Hz), 8,03 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz), 7,58 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz), 4,03 (s, 3H).

Preparação 24

Etil éster do ácido 2-(4-metóxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico

Carbonato de céssio (9,70 mmol; 3,19 g) é seco em um tubo ré-selável a 150°C in vacuo por 2 horas e resfriado até a temperatura ambiente. Iodeto de cobre (I) (9,70 mmol; 1,86 g), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,24 mmol; 55 mg), trifenilfosfino (0,485 mmol; 128,50 mg), 2-bromo-5-metoxitolueno (9,70 mmol; 2,14 mL), etil éster do ácido benzo[b]tiofeno-5-carboxílico (4,85 mmol; 1g) e dimetilformamida anidra (24 mL) são adicionados sob atmosfera de nitrogênio e a mistura é agitada a 140°C. Após 24 horas, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,24 mmol; 55 mg) e trifenilfosfino (0,485 mmol; 128,50 mg) são adicionado e a

mistura é agitada por 24 horas. A mistura é resfriada naturalmente até a temperatura ambiente seguido pela adição de água e acetato de etila. 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, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e concentradas sob baixa pressão. O resíduo é cromatografado usando um gradiente de acetato de etila em hexano 0 % a acetato de etila em hexano 10 % para render o composto título (960 mg, 61 %) na forma de um sólido ceroso incolor. ES/MS m/e 326 (M⁺).

10

Preparação 25

Metil éster do ácido 2-(4-metóxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico

O composto título (130 mg, 12 %) é preparado essencialmente da maneira descrita na síntese de etil éster do ácido 2-(4-metóxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico, utilizando metil éster do ácido benzo[b]tiofeno-7-carboxílico. RMN ¹H (CDCl₃): δ 8,08 (dd, 1H, J = 7,55 Hz, 1,1 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 7,8 Hz, 1,1 Hz), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

20

Preparação 26

Etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico

A uma solução a 0°C de etil éster do ácido 2-(4-metóxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico (1,07 mmol; 350 mg) em diclorometano anidro (4,00 mL) é adicionado uma solução 1 M de tribrometo de boro (1,29 mmol; 1,29 mL) em diclorometano. A mistura da reação é agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Água e acetato de etila são adicionados. A camada aquosa é separada e a camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é dissolvido em etanol (5 mL) e cloreto de acetila (3,48 mmol, 0,25 mL) é

adicionado. A mistura é agitada a refluxo por 5 horas. O solvente é removido sob baixa pressão e o resíduo é cromatografado usando um gradiente de acetato de etila em hexano 5 % a acetato de etila em hexano 20 % para render o composto título (145 mg, 40 %) na forma de um sólido branco. ES/MS m/e 5 313 (M+1).

Preparação 27

Metil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico

O composto título (85 mg, 69 %) é preparado essencialmente 10 da maneira descrita na síntese de etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico, utilizando metil éster do ácido 2-(4-metóxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico e metanol. ES/MS m/e 297 (M-1).

Preparação 28

15 Etapa 1

Etil éster do ácido 3-ciclopropilamino-but-2-enóico

Uma mistura de acetoacetato de etila (5,00 mL, 39,3 mmol) e 20 ciclopropilamina (3,27 mL, 47,1 mmol) é colocado em estufa a 40°C por 3 horas. A mistura é concentrada sob alto vácuo por toda a noite para dar o composto título (6,23 g, 94 %) na forma de um óleo, que é usado sem purificação adicional na próxima reação.

Etapa 2

Etil éster do ácido 1-ciclopropil-5-hidróxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

25 Etil éster do ácido 3-ciclopropilamino-but-2-enóico líquido (5,63 g, 33,2 mmol) é adicionado a uma mistura de p-benzoquinona (7,19 g, 66,5 mmol) e ácido acético (120 mL). A mistura é agitada a temperatura ambiente por 5 horas e um sólido escuro é precipitado. O sólido é lavado com ácido acético e água, seco, adsorvido em sílica gel, e purificado por meio de

cromatografia flash eluindo com diclorometano. O produto é triturado em diclorometano-hexano para disponibilizar o composto título (440 mg, 21 %). ES/MS m/e 260,0 (M+1)

Etapa 3

5 Etil éster do ácido 6-bromo-1-ciclopropil-5-hidróxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Bromo (277 µL, 5,40 mmol) é adicionado a uma suspensão de etil éster do ácido 1-ciclopropil-5-hidróxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (1,40 g, 5,40 mmol) em ácido acético (50 mL). A mistura é agitada por uma hora a temperatura ambiente. A mistura é diluída com água e os sólidos resultantes são filtrados e lavados com água. Os sólidos são adsorvidos em sílica gel e purificados por meio de chromatografia flash eluindo com THF-heptano 30 %. As frações são combinadas para render o composto título (763 mg, 42 %). ES/MS m/e 339,8 (M+1).

15 Etapa 4

Etil éster do ácido 6-bromo-1-ciclopropil-5-metóxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Hidreto de sódio (60 % em óleo mineral, 71 mg, 1,8 mmol) é adicionado a uma solução de etil éster do ácido 6-bromo-1-ciclopropil-5-hidróxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,590 mmol) em DMF (4,0 mL). A mistura é agitada por 20 minutos a temperatura ambiente. Iodeto de metila (110 µL, 1,77 mmol) é adicionado e a mistura é agitada por 1 hora a temperatura ambiente. A mistura é diluída com água e éter. As camadas são separadas. A camada de éter é lavada com água e salmoura, seca sobre MgSO₄, e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é triturado em acetato de etil-hexano para dar o composto título na forma um sólido branco desbotado (183 mg, 88 %). ES/MS m/e 353,8 (M+1).

Etapa 5

Etil éster do ácido 1-ciclopropil-6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-5-metóxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Uma mistura de etil éster do ácido 6-bromo-1-ciclopropil-5-metóxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (355 mg, 1,01 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (472 mg, 2,20 mmol), tetraquis(trifenilfosfino)paládio (87 mg, 0,075 mmol), carbonato de sódio aquoso (2 M, 3,0 mL, 6,00 mmol), DMF (5,9 mL) e etanol (5,9 mL) é aquecida sob nitrogênio a 85°C por 4 horas. A mistura é acidificada com HCl 1 N e extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila são combinadas e lavadas com água e salmoura e secas sobre MgSO₄. O resíduo é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com THF-heptano (25 -* 40 %) para disponibilizar o composto título (187 mg, 49 %) na forma de um sólido branco. ES/MS m/e 380,0 (M+1).

Preparação 29

Metil éster do ácido 6-cloro-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Etapa 1

Metil éster do ácido 2-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-hidróxi-but-2-
20 enóico

Uma mistura de hidreto de sódio (60 % em óleo mineral, 2,60 g, 65,0 mmol) e DMF (52 mL) é agitada em um banho gelado e metilacetoacetato (6,46 mL, 59,9 mmol) é adicionado por meio de uma seringa durante 10 minutos. A mistura é agitada por mais 10 minutos e o banho gelado é removido. A solução é agitada a temperatura ambiente por 30 minutos e transferida por meio de cânula em um frasco contendo 4-cloro-1-flúor-2-nitrobenzeno (5,00 g, 28,5 mmol) resfriado a 0°C por meio de um banho gelado. A reação é aquecida naturalmente lentamente e é agitada por dois dias a temperatura ambiente. A mistura preta é acidificada com HCl 2 N, tornado-a amarela. A solução resultante é diluída com

água e extraída com éter. As camadas de éter combinadas são lavadas com água e salmoura, secas sobre MgSO₄ para dar o composto título bruto (8,26 g), que contém uma pequena quantidade de óleo mineral. O material é usado sem purificação na etapa seguinte.

5

Etapa 2

Metil éster do ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Uma mistura de ferro (5,76 g, 103 mmol), metil éster do ácido 2-(4-cloro-2-nitro-fenil)-3-hidróxi-but-2-enóico (3,84 g, 17,2 mmol) e ácido acético glacial (16 mL) é aquecida a 115°C por 1 hora. A mistura é diluída com água e extraída repetidamente com acetato de etila. As camadas de acetato de etila agrupadas são lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄. O resíduo é adsorvido em sílica gel e purificado por meio de cromatografia flash (120 g SiO₂) eluindo com um gradiente de 70 % a 100 % CH₂Cl₂-heptano para dar o composto título (1,28). ES/MS m/e 224,0 (M+1).

15

Etapa 3

Metil éster do ácido 6-cloro-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Uma mistura de metil éster do ácido 6-cloro-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1,34 mmol), 2-bromopropano (1,75 mL, 18,6 mmol), carbonato de potássio (743 mg, 5,37 mmol) e DMF (3,5 mL) é aquecida a 100°C por 14 horas. A mistura é diluída com água e extraída com éter. As camadas de éter são lavadas com água e salmoura e secas sobre MgSO₄. O resíduo é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com CH₂Cl₂-heptano 80 % para dar o composto título (217 mg, 61 %) na forma de um sólido branco. ES/MS m/e 266,0 (M+1).

Preparação 30

Metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico

Uma mistura de metil éster do ácido 6-cloro-1-isopropil-2-

metil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 0,75 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (351 mg, 1,50 mmol), dioxano (2,5 mL), fosfato de potássio tribásico, N-hidrato (2,59 g, 1,28 mmol), Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (12 mg, 0,013 mmol) e tricicloexilfosfino (9 mg, 0,03 mmol) é agitada sob nitrogênio a 120°C por 16 horas. A mistura é acidificada com HCl 1 N, diluída com água, e extraída com éter. As camadas de éter combinadas são lavadas com salmoura e secas sobre MgSO₄. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia flash (40 g SiO₂) eluindo com THF-heptano 30 % para render o composto título (223 mg, 88 %) na forma um sólido branco. ES/MS m/e 338,0 (M+1).

Preparação 31

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

O composto título é preparado essencialmente de acordo com a preparação de metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metilfenil)-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico utilizando metil éster do ácido 6-cloro-1,2-dimetil1H-indol-3-carboxílico. ES/MS m/e 310,3 (M + 1).

Preparação 32

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

Etapa 1

Metil éster do ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético

Uma solução de ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético (5,00 g, 19.2 mmol) em metanol (100 mL) é tratada com HCl concentrado (1,0 mL). A mistura é agitada a 85°C por 16 horas e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é neutralizada com Na₂CO₃ aquoso e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é extraído com acetato de etila (50 mL, x 2), e as camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob baixa pressão para fornecer o composto título (5,27 g, 100 %) na forma de um

sólido marrom.

Etapa 2

Etil éster do ácido 6-bromo-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico

Uma solução de metil éster do ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-

5 acético (0,99 g, 3,61 mmol) em etanol (8 mL) a temperatura ambiente é tratada com nitrito de isoamila (0,60 mL, 4,47 mmol). Uma solução de NaOEt em etanol (1,9 M, 2,0 mL) é adicionada, e a mistura é agitada a 60°C por 2 horas e a temperatura ambiente por 16 horas. A mistura é neutralizada com HCl (1,0 M, 4,0 mL) e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é extraído 10 com acetato de etila (20 mL x 2) e as camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio e concentradas sob baixa pressão. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com 25 % acetato de etila em hexano para dar o composto título (0,36 g, 37 %). ES/MS m/e 269,8; 271,8 (M+1).

15

Etapa 3

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

Uma solução de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (0,624 g, 2,67 mmol) e etil éster do ácido 6-bromo-20 benzo[d]isoxazol-3-carboxílico (0,360 g, 1,33 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) é adicionada a um frasco. O frasco é evacuado e recarregado com N₂ 3 vezes. A esta solução, Pd₂(dba)₃ (0,010 g), tricicloexila fosfina (10 mg), e K₃PO₄ aquoso (1,5 ml, 1,30 M) são adicionados. A mistura resultante é aquecida a 50°C por 2 horas sob N₂. A mistura da reação é resfriada até a 25 temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de terra diatomácea. O filtrado é concentrado sob baixa pressão. O resíduo é petrificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com acetato de etila em hexano 25 % para dar o composto título (0,366 g, 93 %). ES/MS m/e 298,0 (M+1); 296,0 (M-1).

Preparação 33

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

Etapa 1

5 6-metóxi-2-metil-benzofurano

Uma solução de 2-iodo-5-metóxi-fenol (39 g, 156 mmol) em dimetilformamida (300 mL) e N,N,N',N'-tetrametilguanidina (150 mL) é tratada com iodeto de cobre (I) (1,89 g, 9,82 mmol) e cloreto de bis(trifenilfosfino)paládio(II) (1,9 g; 2,71 mmol; 1,900 g). A mistura é resfriada a -78°C. Propina (100 g; 2,50 moles) é borbulhada através da mistura por 1 hora. A mistura da reação é agitada e aquecida naturalmente gradualmente até a temperatura ambiente durante 6 horas e agitada por 2 dias. A mistura da reação é finalizada com água (800 mL) e extraída com EtOAc (500 mL). As camadas orgânicas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 10 %. As frações apropriadas são concentradas. O material é seco in vacuo para disponibilizar o composto título (17,5 g, 69 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,29 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,81-6,79 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

20 Etapa 2

2-metil-benzofuran-6-il éster do ácido acético

Uma solução de 6-metóxi-2-metil-benzofuran (17,4 g, 107 mmol) em diclorometano (200 mL) a 0°C é tratada com tribrometo de boro (1,0 M, 107 mL). A mistura é agitada a 0°C por 60 minutos e finalizada com água (50 mL). A camada orgânica é seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 25 %. As frações apropriadas são concentradas sob baixa pressão. O material resultante é dissolvido em diclorometano (150 mL) e trietilamina (17,0 mL, 122 mmol) a

0°C e tratado com anidrido de ácido acético (7,22 mL, 76,35 mmol). A reação é agitada por 16 horas e aquecida naturalmente até a temperatura ambiente. A reação é finalizada com MeOH (10 mL) e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 25 % para fornecer o composto título (9,50 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,38 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,91-6,88 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Etapa 3

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

A uma lama de tricloreto de alumínio (20,0 g, 150 mmol) em diclorometano (200 mL) é adicionado cloreto de oxalila (13,0 mL, 150 mmol). A mistura é agitada a 0°C por 30 minutos. Uma solução de 2-metil-benzofuran-6-il éster do ácido acético (9,50 g; 49,9 mmol) em diclorometano (50 mL) é adicionada durante 10 minutos. O banho gelado é removido e a reação é agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura da reação é resfriada a 0°C e finalizada com MeOH (50 mL). A mistura é concentrada em um resíduo sob baixa pressão, dissolvida em metanol (250 mL), e tratada com carbonato de potássio (8,28 g, 59,9 mmol). A mistura é agitada a temperatura ambiente por 16 horas, filtrada através de uma almofada de terra diatomácea, e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é diluído com água (100 mL) e extraído com EtOAc (250 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 25 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar o composto título (9,56 g, 93 %). MS: 207,0 (M+1); 205,0 (M-1).

Etapa 4

Metil éster do ácido 2-metil-6-trifluorometanossulfonilóxi-benzofuran-3-carboxílico

Uma solução a 0°C de metil éster do ácido 6-hidróxi-2-metil-

benzofuran-3-carboxílico (9,5 g, 46,07 mmol) em diclorometano (100 mL) e trietilamina (12,8 mL, 92,14 mmol) é tratada com anidrido trifluorometanossulfônico (8,54 L, 50,68 mmol). A mistura da reação é agitada a 0°C por 60 minutos e finalizada com MeOH (10 mL). A mistura é concentrada em um resíduo sob baixa pressão. O resíduo é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 20 % para fornecer o composto título (14,1 g, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99-7,96 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,21-7,18 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

Etapa 5

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

Uma solução de metil éster do ácido 2-metil-6-trifluorometanossulfonilóxi-benzofuran-3-carboxílico (3,25 g, 9,61 mmol) e bis(pinacolato)diboro (3,05 g, 12,0 mmol) em acetonitrila (50 mL) é adicionado a um frasco. O frasco é evacuado por meio de vácuo e recarregado com gás nitrogênio três vezes. Tricicloexilfosfino (108 mg, 0,384 mmol), Pd(OAc)₂ (43 mg, 0,192 mmol), e fluoreto de césio (2,92 g, 19,2 mmol) são adicionados e a mistura é aquecida a 85°C por 16 horas. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de terra diatomácea. O filtrado é concentrado em um resíduo. O resíduo é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 15 % para fornecer o composto título (1,96 g, 65 %). ES/MS m/e 317,0 (M+1).

Preparação 34

25 Metil éster do ácido [6-(4,4,5,5-tetrametil-11,3,21dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-acético

Etapa 1

Etil éster do ácido 4-(3-metóxi-fenilsulfanil)-3-oxo-butírico

A uma solução a 0°C de 3-metóxi-benzenotiol (5,75 g, 41,0 mmol) e carbonato de potássio (11,45 g, 82,02 mmol) em acetonitrila (150

mL) é adicionado ácido butanóico, etil éster do ácido 4-cloro-3-oxo-butanóico 6,12 mL, 45,11 mmol). A mistura é agitada a temperatura ambiente por 2 horas e filtrada através de uma almofada de terra diatomácea. O filtrado é concentrado sob baixa pressão. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 25-30 % para fornecer o composto título (10,9 g, 99 %). MS: 267,0 (M-1)

Etapa 2

Etil éster do ácido 4-metóxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético

Etil éster do ácido 4-(3-metóxi-fenilsulfanil)-3-oxo-butírico (10,9 g, 40,62 mmol) é adicionado a ácido metanossulfônico (26,6 mL, 406 mmol). A mistura é agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura da reação é vertida em água gelada (300 g) e extraída com EtOAc (100 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 20 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar o composto título (6,00 g, 59 %). ES/MS m/e 251,0 (M+1)

Etapa 3

Etil éster do ácido (6-hidróxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético

A uma solução -78°C de etil éster do ácido (6-metóxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (3,81 g, 15,22 mmol) em diclorometano (50 mL) é adicionado tribrometo de boro (38,1 mL, 38,1 mmol) gota a gota. A mistura é aquecida naturalmente a temperatura ambiente e agitada por 16 horas. A mistura é resfriada a 0°C e finalizada com água (100 mL). A camada orgânica é separada, e a camada aquosa é extraída com EtOAc (50 mL). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na_2SO_4 , filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 30-40 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar o composto título (3,35 g,

93 %). ES/MS m/e 237,0 (M+1); 235,0 (M-1).

Etapa 4

Etil éster do ácido (6-trifluorometanossulfonilóxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético

5 A uma solução a -78°C de etil éster do ácido (6-hidróxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (3,31 g, 14,0 mmol) em diclorometano (50 mL) é adicionado trietilamina (3,90 mL, 28,0 mmol) e trifluorometanossulfônico anidrido (2,60 mL, 15,4 mmol). A mistura é aquecida naturalmente a temperatura ambiente e agitada e por 30 minutos. A reação é finalizada com
10 MeOH (5,0 mL) e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 20 % para fornecer o composto título (5,05 g, 98 %). ES/MS m/e 366,8 (M-1).

Etapa 5

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

15 Uma solução de etil éster do ácido (6-trifluorometanossulfonilóxi-benzo[b]tiofen-3-il)-acético (2,21 g, 6,00 mmol) e bis(pinacolato)diboro (1,90 g, 7,50 mmol) em acetonitrila (25 mL) é evacuada e recarregada com N₂ três vezes. Pd(OAc)₂ (27 mg, 0,12 mmol), tricicloexilfosfino (67 mg, 0,24 mmol), e fluoreto de célio (1,82 g, 12,00 mmol) são adicionados. A mistura é agitada a 95°C por 1 hora e finalizada com água (5 mL). A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e o filtrado é concentrado sob baixa pressão. A solução aquosa residual é extraída com EtOAc (20 n x 2). As camadas orgânicas combinadas 20 são secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 20 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar o composto título (1,56 g, 75 %).
25 ES/MS m/e (M+18): 364,0 ; (M+1):347,0

Preparação 35

Metil éster do ácido (6-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-acético

Etapa 1

Etil éster do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofen-2-carboxílico

5 Hidreto de sódio (1,41 g, 35,32 mmol) é adicionado a um frasco de fundo redondo e lavado com hexano (10 mL) duas vezes. Ao frasco é adicionado sulfóxido de dimetila (30 m) e 2-mercaptopacetato de etila (3,54 g, 29,43 mmol). A mistura é agitada por 10 minutos e 4-bromo-2-flúorbenzaldeído (4,78 g; 23,55 mmol) é adicionado. A mistura da reação é agitada
10 por 15 minutos e finalizada com água gelada (100 g). A mistura é extraída com CH₂Cl₂ (50 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 10 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão
15 para disponibilizar o composto título (5,75 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,38 (q, 2H), 1,39 (t, 3H).

Etapa 2

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

20 Uma solução a -78°C de etil éster do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico (5,75 g; 20,2 mmol) em THF (200 mL) é tratada com hidreto de diisobutilalumínio (50,4 mL; 1,0 M) gota a gota. A mistura é agitada a 0°C por 10 minutos e finalizada com HCl (1 M, 50 mL). A mistura é extraída com EtOAc (150 mL). A camada orgânica é seca sobre
25 Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 25 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar o composto título (2,92 g, 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (s, 1 H), 7,68 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,18 (s, 1 H), 4,90 (s, 2H).

Etapa 3

6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carbaldeído

A uma solução a -78°C de cloreto de oxalila (1,30 mL, 14,9 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL) é adicionada uma solução de sulfóxido de dimetila (2,13 mL, 29,9 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL). A mistura é agitada por 5 minutos e uma solução de (6-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-metanol (2,91 g; 12,0 mmoles) em CH₂Cl₂ (30 ml,) é adicionada. A mistura é agitada a-78°C por 30 minutos e trietilamina (8,34 mL, 60,0 mmol) é adicionada. A mistura é agitada por 1 hora enquanto se aquece a temperatura ambiente. A mistura da reação é finalizada com água (50 mL). A camada orgânica é separada e concentrada sob baixa pressão em um resíduo. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 20 % para fornecer o composto título (2,58 g, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,4 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,79 (d, 1H), 7,52 (d, 1H).

Etapa 4

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

A uma solução a 0°C terc-butóxido de potássio (2,50 g, 21,4 mmol) em tetraidrofurano (100 mL) é adicionado cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (7,49 g, 21,4 mmol). A mistura da reação é agitada por 20 minutos. 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carbaldeído (2,58 g; 10,7 mmol) é adicionado e o banho gelado é removido. A mistura é agitada a temperatura ambiente por 16 horas. A mistura da reação é finalizada com AcOH (5 mL). A mistura é tratada com água (50 mL) e concentrada em um resíduo sob baixa pressão. O solução aquosa residual é extraída com EtOAc (50 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 10 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa

pressão em um resíduo. O resíduo é dissolvido em THF (50 mL) e tratado com HCl (5 N, 5 mL). A mistura é agitada a 70°C por 60 minutos e neutralizada com NaOH (5 N, 5 mL). A mistura é concentrada em um resíduo sob baixa pressão. A mistura aquosa residual é extraída com EtOAc (50 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 25 % para fornecer o composto título (2,25 g, 82 %). ES/MS m/e 254,8, 252,8 (M-1).

10

Etapa 5

metil éster do ácido (6-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-acético

A uma solução a 0°C de (6-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-acetraldeído (2,21 g; 8,66 mmol) em álcool t-butílico (50 mL; 526,36 mmoles; 50,00 mL; 39,015 g) e 2-metil-2-buteno (20 mL; 188 mmol) é adicionado uma solução de clorito de sódio (6,27 g; 69,3 mmol) em água (20 mL) e uma solução de fosfato de sódio monobásico (4,20 g; 34,6 mmol) em água (10 mL). A mistura da reação é agitada a 0°C por 12 horas enquanto se aquece a temperatura ambiente. A mistura é extraída com EtOAc (50 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é dissolvido em metanol (30 mL). Ácido sulfúrico (1,0 mL; 18,8 mmol) é adicionado e a mistura é agitada a 95°C por 4 horas. A mistura é neutralizada com NaHCO₃ aquoso e concentrada sob baixa pressão. A mistura aquosa residual é extraída com EtOAc (50 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 20 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar o composto título (1,51 g, 61 %). ES/MS m/e (M+18):303,8 ; (M-1):284,7

Preparação 36

Metil éster do ácido (1-metil-6-trifluorometanossulfonilóxi-1H-indol-3-il)-acético

Etapa 1

5 Metil éster do ácido (6-benzilóxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético

Uma solução a 0°C de 6-benziloxiindol (2,10 g, 9,41 mmol) em éter dietílico (20 mL) é tratada com cloreto de oxalila (1,02 mL, 11,8 mmol). A mistura é agitada por 2 horas enquanto se aquece a temperatura ambiente. A mistura é resfriada a -78°C e metóxido de sódio (5,41 mL, 4,35 M) é adicionado. A mistura é aquecida até a temperatura ambiente durante 20 minutos e a reação é finalizada com água (10 mL). A mistura resultante é filtrada para obter o composto título (2,75 g, 95 %) na forma de um sólido amarelo. ES/MS m/e 310,0 (M+1), 308,0 (M-1).

Etapa 2

15 Metil éster do ácido (6-benzilóxi-1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético

Uma suspensão a 0°C de metil éster do ácido (6-benzilóxi-1H-indol-3-il)-oxo-acético (2,70 g, 8,73 mmol) em dimetilformamida (25 mL) é tratada com hidreto de sódio (437 mg, 10,9 mmol). A mistura é agitada a 0°C por 20 minutos. Iodeto de metila (1,00 mL; 16,1 mmol) é adicionado. A mistura da reação é agitada a 0°C por 30 minutos e finalizada com água (100 mL). A mistura é extraída com EtOAc (50 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por cromatografia flash eluindo com 60 % EtOAc/Hexano. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar o composto título (0,68 g, 24 %). ES/MS m/e 324,0 (M+1).

Etapa 3

Metil éster do ácido (6-hidróxi-1-metil-1H-indol-3-il)-acético

A uma solução de metil éster do ácido (6-benzilóxi-1-metil-

1H-indol-3-il)-oxo-acético (0,68 g, 2,10 mmol) em 1,4-dioxano (12 mL) é adicionado uma lama de Pd/C (10 %, 0,25 g). O frasco é evacuado e recarregado com N₂ três vezes. A mistura é aquecida a 100°C e uma solução de hipofosfito de sódio hidratado (5,0 g, 47 mmol) em água (5 mL) é adicionada gota a gota. A mistura é agitada a 100°C por 16 horas e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e o filtrado é concentrado sob baixa pressão. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 25-50 % para fornecer o composto título (0,24 g, 52 %).

5 ES/MS m/e 220,0 (M+1), 218,0 (M-1).

10 ES/MS m/e 220,0 (M+1), 218,0 (M-1).

Etapa 4

Metil éster do ácido (1-metil-6-trifluorometanossulfonilóxi-1H-indol-3-il)-acético

Uma solução a -40 a 0°C de metil éster do ácido (6-hidróxi-1-metil-1H-indol-3-il)-acético (0,231 g, 1,05 mmol) em diclorometano (20 mL) e trietilamina (0,294 mL, 2,11 mmol) é tratada com trifluorometanossulfônico anidrido (0,266 mL, 1,58 mmol). A mistura é agitada a -40°C por 2 horas e finalizada com MeOH (1,0 mL). A mistura é concentrada em um resíduo que é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 25-30 % para fornecer o composto título (0,26 g, 71 %). ES/MS m/e 351,8 (M+1), 368,8 (M+18).

Preparação 37

Etil éster do ácido 6-trifluorometanossulfonilóxi-benzofuran-3-carboxílico

25 Etapa 1

Etil éster do ácido 6-metóxi-benzofuran-3-trifluorometanossulfônico

Uma solução a -70 a 0°C de 6-metóxi-benzofuran-3-oná (5,12 g, 31,2 mmol) em CH₂Cl₂ (100 mL) e diisopropiletilamina (6,53 mL, 37,4

mmol) é tratada com anidrido trifluorometanossulfônico (6,31 mL, 37,4 mmol). A mistura é agitada enquanto se aquece a 0°C durante 2 horas. A mistura é finalizada com água (20 mL). A camada orgânica é separada, seca sobre Na₂SO₄, e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 10 % para fornecer o composto título (9,10 g, 98 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 3,82 (s, 3 H).

Etapa 2

Etil éster do ácido 6-metóxi-bezofuran-3-carboxílico

Em um vaso de reação de aço de alta pressão, uma solução de etil éster do ácido 6-metóxi-benzofuran-3-triflúor-metanossulfônico (9,10 g, 30,7 mmol) em dimetilformamida (120 mL) é borbulhada com gás de monóxido de carbono por 10 minutos. Etanol (60 mL), trietilamina (9,25 mL), Pd(OAc)₂ (0,20 g), bis-(1,3-difenilfosfino)propano (0,38 g) são adicionados a mistura da reação. A mistura do vaso é selada, carregada com monóxido de carbono (10 g, 30 psi (206,9 MPa)), e aquecida a 80°C por 4,5 horas. A mistura é concentrada sob baixa pressão e diluída com água (300 mL), e extraída com EtOAc (150 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas sob baixa pressão. O produto bruto é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 15 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar o composto título (5,50 g, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,38 (q, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 1,40 (t, 3 H).

25

Etapa 3

Etil éster do ácido 6-hidróxi-benzofuran-3-carboxílico

Uma solução a -78°C de etil éster do ácido 6-metóxi-benzofuran-3-carboxílico (1,50 g, 6,81 mmol) em diclorometano (20 mL) é tratada com tribrometo de boro (20 mL) gota a gota. A mistura é agitada a

0°C por 60 minutos. A reação é finalizada adicionando MeOH (10 mL) gota a gota durante 10 minutos. A mistura é concentrada. O resíduo é purificado por meio de cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 25 % para fornecer o composto título (0,95 g, 68 %). ES/MS m/e 207,0 (M+1), 205,0 (M-1).

5

Etapa 4

Etil éster do ácido 6-trifluorometanossulfonilóxi-benzofuran-3-carboxílico

Uma solução a -70 a 0°C de etil éster do ácido 6-hidróxi-benzofuran-3-carboxílico (0,95 g) em diclorometano (30 mL) é adicionado trietilamina (1,28 mL, 9,21 mmol) e trifluorometanossulfônico anidrido (0,97 mL, 5,76 mmol). A mistura resultante é agitada enquanto se aquece a 0°C durante 60 minutos. A reação é finalizada com MeOH (5,0 mL) e a mistura é concentrada em um resíduo, que é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 15 % para fornecer o composto título (1,43 g, 92 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 4,40 (q, 2 H), 1,40 (t, 3 H).

Preparação 38

Terc-butil éster do ácido 6-trifluorometanossulfonilóxi-benzofuran-2-carboxílico

20

Etapa 1

4-benzilóxi-2-hidróxi-benzaldeído

Uma solução de 2,4-diidróxi-benzaldeído (101 g, 0,731 mol) em acetonitrila (700 mL) é tratada com KI (12,1 g, 73,1 mmol) e NaHCO₃ (70,0 g, 0,834 mol). A mistura é agitada enquanto se aquece a 60°C. Cloreto de benzila (120 g, 0,950 mol) é adicionado e a mistura é refluxada a 82°C por 16 horas e resfriada a temperatura ambiente. O solvente é evaporado e a reação é finalizada com água (250 mL) e HCl (5,0 N, 30 mL). A mistura é extraída com EtOAc (300 mL x 2), e as camadas orgânicas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas a um volume aproximado de 200 mL. A 400 mL, hexano é adicionado e a solução

resultante é aquecida a 60°C para dissolver. A solução é resfriada até a temperatura ambiente e cristalizada por 16 horas O sólido é filtrado e seco para obter o composto título (130 g, 78 %). LCES/MS m/e 227,0 (M-1).

Etapa 2

- 5 Terc-butil éster do ácido 6-benzilóxi-benzofuran-2-carboxílico
 A uma solução de 4-benzilóxi-2-hidróxi-benzaldeído (5,56 g, 24,4 mmol) em DMF (20 mL) é adicionado K₂CO₃ (6,73 g, 48,8 mmol), terc-butil éster do ácido bromo-acético (4,75 g, 24,4 mmol), e DBU (1,0 mL). A mistura é aquecida a 140°C por 2 horas e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é finalizada com água (200 mL) e extraída com EtOAc (100 mL). A camada orgânica é seca sobre Na₂SO₄, filtrada, e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 15 % para fornecer o composto título (5,68 g, 72 %). LCES/MS 269,0 (ácido, M+1)

- 15 Etapa 3

Terc-butil éster do ácido 6-hidróxi-benzofuran-2-carboxílico

- Uma solução de terc-butil éster do ácido 6-benzilóxi-benzofuran-2-carboxílico (5,68 g, 17,5 mmol) em THF (50 mL) e MeOH (20 mL) é adicionado a Pd/C (5 %, 200 mg). A mistura é agitada sob um balão de hidrogênio por 16 horas a temperatura ambiente. A mistura é filtrada através de uma almofada de terra diatomácea e o filtrado é concentrado sob baixa pressão. O resíduo é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 25 % para fornecer o composto título (3,99 g, 97 %). LC-ES/MS m/e 233,0 (M-1).

- 25 Etapa 4

Terc-butil éster do ácido 6-trifluorometanossulfonilóxi-benzofuran-2-carboxílico

 A uma solução a 0°C de terc-butil éster do ácido 6-hidróxi-benzofuran-2-carboxílico (0,51 g, 2,18 mmol) em diclorometano (20 mL) e

trietilamina (2,0 mL) é adicionado trifluorometanossulfônico anidrido (0,46 mL, 2,74 mmol). A mistura é agitada por 2 horas e finalizada com MeOH (2,0 mL). A mistura é concentrada e o resíduo é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 15 % para fornecer (475 mg, 59 %).

- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 1,60 (s, 9 H).

Preparação 39

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

O composto título é preparado essencialmente da maneira descrita no procedimento 3 de WO2005/092890 A2 usando 3-bromo-benzenotiol. ES/MS m/e 255,0 (M-1).

Preparação 40

Metil éster do ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

15 Etapa 1

Metil éster do ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico

O composto título é preparado essencialmente da maneira descrita no procedimento 4 de WO2005092890 utilizando 6-bromo-1H-indol-2,3-diona. ES/MS m/e 254,0 (M+1).

20 Etapa 2

Metil éster do ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico

O composto título é preparado essencialmente da maneira descrita no procedimento 1d de WO2005/080389 utilizando metil éster do ácido 25 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico e iodeto de metila. ES/MS m/e 268,0 (M+1).

Preparação 41

Metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico

O composto título é preparado essencialmente da maneira

descrita no procedimento 1d WO2005/080389 utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico. ES/MS m/c 296,0 (M+1).

Preparação 42

**Etil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzofuran-2-
5 carboxílico**

Uma solução de etil éster do ácido 5-bromo-benzofuran-2-carboxílico (275 mg, 1,02 mmol) e 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (239 mg, 1,11 mmol) em tolueno (5,0 mL) e THF (5,0 mL) é adicionada a um frasco. O frasco é evacuado e recarregado com N 2 três vezes. Pd(OAc)₂ (5 mg, 0,022 mmol) e 2-dicicloexilfosfino-2,6-dimetóxi-1,1'-bifenila (20 mg, 0,049) e fosfato de potássio tribásico, N-hidrato (432 mg, 2,04 mmol) são adicionados e a mistura é aquecida a 85°C por 8 horas. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de terra diatomácea. O filtrado é concentrado em um resíduo que é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com 20-30 % EtOAc/Hexano para fornecer o composto título (179 mg, 56 %). ES/MS m/e 297,0(M+1), 295,0 (M-1).

A lista seguinte de compostos é preparada essencialmente da maneira descrita na preparação de etil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzofuran-2-carboxílico.

Preparação 42A: etil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico (0,065 g, 47 %) utilizando metil éster do ácido 2-metil-6-trifluorometanossulfonilóxi-benzofuran-3-carboxílico agitando a 100°C por 16 horas. ES/MS m/e 297,0 (M+1), 295,0 (M-1).

Preparação 42B: metil éster do ácido [6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofen-2-il]-acético (40 mg, 14 %) utilizando metil éster do ácido (6-bromo-benzo[b]tiofen-2-il)-acético (255 mg; 0,894 mmol) agitando a 110°C por 16 horas. ES/MS m/e 313,0 (M+18), 311,0 (M-1)

Preparação 42C: metil éster do ácido [6-(4-hidróxi-2-metil-

fenil)-1 -metil-1 H-indol-3-il]-acético (40 mg, 20 %) utilizando metil éster do ácido (1-metil-6-trifluorometanossulfonilóxi-1H-indol-3-il)-acético agitando a 100°C por 16 horas. ES/MS m/e 310,0 (M+1), 308,0 (M-1).

Preparação 42D: etil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-

5 benzofuran-3-carboxílico (160 mg, 58 %) utilizando etil éster do ácido 6-trifluorometanossulfonilóxi-benzouran-3-carboxílico (325 mg, 0,960 mmol) agitando a 100°C por 16 horas. ES/MS m/e 295,0 (M-1).

Preparação 42E: terc-butil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (98 mg, 50 %) utilizando terc-butil éster do ácido 6-trifluorometanossulfonilóxi-benzofuran-2-carboxílico agitando a 100°C por 16 horas. ES/MS m/e 323,0 (M-1).

Preparação 42F: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico (0,12 g, 26 %) utilizando ácido 6-bromo-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico agitando a 80°C por 18 horas. ES/MS m/e 300,0 (M+1).

Preparação 42G: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico (0,53 g, 75 %) utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico agitando a 90°C por 18 horas. ES/MS m/e 297,0 (M+1).

20 Preparação 42H: metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (2,28g, 80 %) utilizando metil éster do ácido 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico agitando a 90°C por 18 horas. ES/MS m/e 325,0 (M+1).

Preparação 43

25 5-ciclopropil-4-[3 -metil-4-(4,4, 5,5-tetrametil-[1, 3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-3 -(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol

Etapa 1

4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol

Trifenilfosfino (1,1 equiv., 51,5 mmoles, 13,5 g) é adicionado

em pequenas porções a uma solução a 0°C de [5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e tetrabrometo de carbono (1,1 equiv, 51,5 mmoles, 17,1 g) em diclorometano (187,1 mL). A mistura da reação é agitada a temperatura ambiente por 15 horas e concentrada sob baixa pressão. O resíduo bruto é purificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com 5:1 hexano/acetato de etila) para disponibilizar o composto título (15 g, 88 %) na forma de um pó branco.

RMN ^1H (DMSO-d₆, 500MHz): δ 7,7-7,5 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 2,41(m, 1H), 1,17 (m, 2H), 1,11 (m, 2H)

10 Etapa 2

5-ciclopropil-4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-

[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol

A um frasco de 3 gargalos e 5 L de fundo redondo com um agitador mecânico, termopar, condensador de refluxo, e tubo de secagem é adicionado 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol (221,7 g, 0,612 mol, 1,05 eq), acetonitrila (2 L), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (136,5 g, 0,583 mol, 1 eq) e carbonato de potássio (241,8 g, 1,749 mol, 3 eq). A mistura da reação é aquecida a refluxo e agitada a esta temperatura por 1 hora. Mediante o término de reação de THF, da maneira evidenciada por cromatografia de camada delgada, a mistura da reação é resfriada a 0-20°C. A mistura da reação é filtrada e a torta do filtro é lavada com acetonitrila (2 x 100 mL). A mistura da reação é concentrada sob baixa pressão em um sólido que é co-evaporado com 1,4-dioxano (500 mL). O composto título é usado sem purificação adicional.

Preparação 44

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

O composto título é preparado essencialmente da maneira

descrita em *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2446-2455.

Preparação 45

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

Um solução agitada de 2-bromo-6-fluorobenzaldeído (2,3 Kg, 5 11,33 moles) e ácido mercaptoacético (1,04 Kg, 11,33 mole) é adicionada a uma solução de KOH (951 g, 16,99 mol) em dimetilformamida (11,0 L) a temperatura ambiente. A mistura da reação é agitada por 1,5 hora a 136 a 140°C. Mediante o término da reação de THF, a mistura da reação é resfriada até 10°C e finalizada com HCl concentrado (2,5 L). A mistura é agitada por 10 1 hora a 10°C e o sólido resultante é filtrado. A torta filtrada é lavada com água (2 X 3 L) e seca sob vácuo para disponibilizar o composto título (2,2 Kg, 76 %) na forma de um sólido amarelo.

Preparação 46

6-bromo-benzo[b]tiofeno

Pó de cobre (100 g, 1,57 mol) é adicionado a uma solução de ácido 6-bromo-benzo[b]-tiofeno-2-carboxílico (1,04 Kg; 4,04 mol) em quinolina (2,5 L) a temperatura ambiente. A mistura da reação é aquecida a refluxo (195°C) por 10 horas. A mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente e vertida em gelo (2,5 Kg). HCl concentrado (2,5 L) é adicionado durante a agitação da massa resultante por 1 hora. A mistura da reação é extraída com hexano (4 x 3 L) e lavada com HCl diluído (1 x 2 L), bicarbonato aquoso (1 x 5 L), e solução de salmoura (1 x 5 L). As camadas são separadas e a camada orgânica é seca sobre sulfato de sódio e concentrada para dar o composto título (0,54 Kg, 62 %) na forma de um sólido amarelo 20 claro.

Preparação 47

Etil éster do ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Abordagem 1

Uma solução de ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (65

g, 252,8 mmoles) e ácido sulfúrico (0,10 equiv; 25,3 mmoles; 1,35 mL; 2,48 g) em etanol (1,0 L) é aquecida a 65°C por 3 dias. A solução é resfriada até a temperatura ambiente. O precipitado marrom claro resultante é filtrado. A torta do filtro é lavada com metanol para disponibilizar o composto título (32 g, 44 %).

5

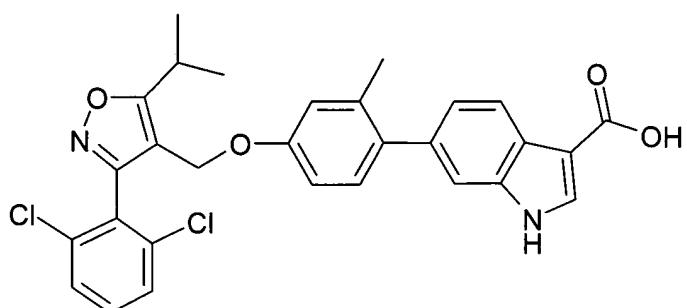
Abordagem 2

Cloreto de oxalila (717,2 g, 5,65 mol, 3,5 eq) é adicionado a uma suspensão a 0-5°C de diclorometano (3,44 L) e cloreto de alumínio (753,4 g, 5,65 mol, 3,5 eq). A suspensão resultante é agitada por 30-60 minutos a 0-5°C e resfriada -20 a -25°C. Uma solução de 6-bromo-benzo[b]tiofeno (344 g, 1,614 mol, 1 eq) em diclorometano (1,72 L) é adicionada durante 1 hora enquanto mantinha a temperatura a -20 a -25°C. A mistura da reação é agitada por 30 minutos a -20 a -25°C e aquecida até 18 a 20°C usando um banho de água quente. A mistura da reação é agitada por 1,5 hora nesta temperatura. A mistura da reação é filtrada e a torta do filtro é lavada com diclorometano (3 x 300 mL). O filtrado combinado é concentrado para render um óleo preto espesso no frasco (600 g). Este resíduo é dissolvido em diclorometano (1 L) e adicionado a etanol (3,5 L) a -10 a 0°C em porções em tal faixa para manter a temperatura a 10 a 20°C. Uma vez que a adição é completa, a mistura da reação é parcialmente concentrada para remover apenas o diclorometano e em seguida o vácuo é liberado. A mistura da reação é aquecida a 60-70°C e agitada a esta temperatura por 1 hora. Mediante o término da reação de THF, a solução é decantada dos alcatrões resultante. Os alcatrões são descartados. A solução de etanol é evaporada em um resíduo. O resíduo é diluído com EtOAc (2 L).

Neste ponto, a presente mistura da reação é combinada com 25 uma outra mistura da reação para um adicional desenvolvimento da reação (iniciado com 330 g de 6-bromo-benzo[b]tiofeno, 1,549 mol). A mistura da reação combinada é vertida em uma mistura agitada de EtOAc (1 L) e solução de salmoura (10 L). As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com solução de salmoura (2 L). A camada aquosa combinada é extraída com

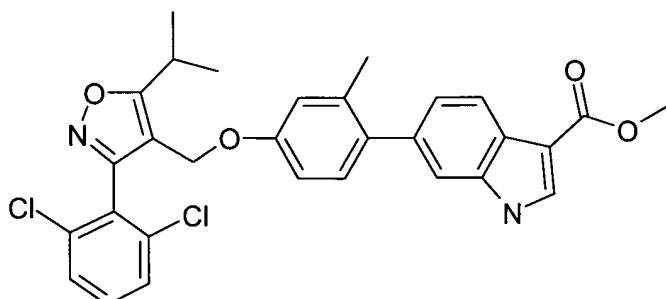
EtOAc (4 L). A camada orgânica é lavada com solução de salmoura (1 L). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de magnésio e carvão, filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O óleo resultante é adicionalmente concentrado em um forno a vácuo por 15 horas a temperatura ambiente para disponibilizar sólidos cerosos após a secagem (750 g). Os sólidos são suspensos em heptano (5 L) com agitação e a suspensão é aquecida a 70°C. Sulfato de magnésio (300 g) é adicionado e a suspensão resultante é agitada por 10 minutos a 70°C. A suspensão é filtrada. Os sólidos são suspensos em heptano (5 L) e aquecidos a 70°C. A suspensão é agitada por 10-20 minutos 5 nesta temperatura e filtrada. A torta do filtro é lavada com heptano (1 L). Os filtrados de heptano são coletados e concentrados sob baixa pressão para dar sólidos marrom claro (550 g). Os sólidos são dissolvidos em heptano (4 L) a 10 60°C. A solução resultante é resfriada até 35 a 50°C. A solução é igualmente carregada em dois tampões de sílica gel (1,5 kg cada) eluindo com EtOAc em 15 heptano 0,5 %. As frações do produto puro são combinadas e concentradas sob baixa pressão. As frações do produto impuro são combinadas, concentradas, e purificadas da maneira descrita anteriormente. O produto purificado total é isolado (500 g) e cristalizado a partir de heptano (1,2 L). Os sólidos são coletados por filtração, lavados com heptano frio (200 mL, - 20 20°C), e secos em um forno a vácuo a temperatura ambiente por 15 horas para disponibilizar o composto título (460 g, 51 %). Análise GC 98,8 %; RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8,65 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J = 1,5), 8,33 (d, 1H, J = 8,5), 7,63 (dd, 1H, J = 2, 8,5), 4,33 (q, 2H, J = 7), 1,33 (t, 3H, J = 6,5).

Exemplo 1



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

Etapa 1



Metil éster do ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-

5 isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-3-carboxílico

A uma mistura de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol (112 mg, 0,391 mmol) e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1H-indol-3-carboxílico (100 mg, 0,355 mmol) e tolueno (7 mL) é adicionado 1, 1'-(azodicarbonil)dipiperidina (99 mg, 0,39 mmol) seguido por tri-*n*-butilfosfino (105 µL, 0,426 mmol). A mistura é agitada naturalmente por toda a noite a temperatura ambiente.

A mistura da reação é concentrada e purificada por meio de cromatografia eluindo com CH₂Cl₂ para dar 85 mg (40 %) do composto título. ES/MS m/e 549,0 (M+1).

15

Etapa 2

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

Uma mistura de metil éster do ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-3-carboxílico (80 mg, 0,15 mmol), hidróxido de sódio 5 N (150 µL, 0,750 mmol), metanol (2 mL) e THF (1 mL) é aquecida a 85°C por cinco horas. A mistura é resfriada e 5 mL de água são adicionados e os solventes voláteis são evaporados sob baixa pressão. A camada básica é lavada com éter e em seguida acidificada com HCl 1 N e extraída com éter. As segundas camadas

de éter são secas sobre sulfato de magnésio anidro, são concentradas, e são cristalizadas a partir de éter-hexano para fornecer 42 mg (54 %) do composto título. LC-ES/MS m/e 535,0 (M+1), 93,2 % de pureza.

Os compostos em Tabela 1 são preparados essencialmente de acordo com a preparação de ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1H-indol-3-carboxílico.

Tabela 1

Ex	Nome	Material de partida	Dados físicos
2	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1h-indol-3-carboxílico	Metil éster do ácido [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol e 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1h-indol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 551,0 (M+1)
3	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1h-indol-2-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1h-indol-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 549,0 (M+1)
4	Ácido 6-[4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil]-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 552,0 (M+1)
5	Ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-isopropil-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	[5-isopropil-3-(2-isopropil-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (.060 g, .231 mmol) e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	ES/MS m/e 490,3 (M+1), 488,3 (M-1)
6	6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1h-indol-3-ácido carboxílico	[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1h-indol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 565,0 (M+1)
7	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1h-indol-3-carboxílico	Metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1h-indol-3-carboxílico e [5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol	LC-ES/MS m/e 563,0 (M+1)

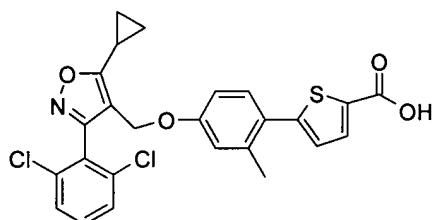
8	Ácido 6-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-(2-metóxi-etyl)-1h-indol-3-carboxílico	Metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-(2-metóxi-etyl)-1h-indol-3-carboxílico e [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol	LC-ES/MS m/e 593,3 (M+1)
9	Ácido 1-butil-6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1h-indol-3-carboxílico	Metil éster do ácido 1-butil-6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1h-indol-3-carboxílico e [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il] - metanol	LC-ES/MS m/e 591,3 (M+1)
10	Ácido 6-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1h-indol-3-carboxílico	Metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1h-indol-3-carboxílico e [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il] - metanol	LC-ES/MS m/e 577,0 (M+1)
11	Ácido 6-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-(2-metilsulfanil-etyl)-1h-indol-3-carboxílico	Metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-(2-metilsulfanil-etyl)-1h-indol-3-carboxílico e [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il] - metanol	LC-ES/MS m/e 607,3 (M-1)
12	Cloridrato do ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-(2-dimetilamino-etyl)-1h-indol-3-carboxílico	Metil éster do ácido 1-(2-dimetilamino-etyl)-6-(4-hidróxi-fenil)-1h-indol-3-carboxílico e [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol	LC-ES/MS m/e 604,0 (M-2)
13	Ácido 6-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	Mistura de metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico 7 : 3 e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno -2-carboxílico, bem como [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il] - metanol	LC-ES/MS m/c 550,0 (M-1); A designação regiosomérica é consistente com evidência de RMN.
14	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	Mistura de metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico 7 : 3 e 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico metanol	LC-ES/MS m/e 548,0 (M-1); A designação regiosomérica é consistente com evidência de RMN.
15	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	Metil éster do ácido mistura de 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico 7 : 3 e 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 548,0 (M+1); A designação regiosomérica é consistente com evidência de RMN.

16	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	Metanolmistura de metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico 7 : 3 e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico bem como [5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il] metanol	LC-ES/MS m/e 566,0 (M+1); A designação regioisomérica é consistente com evidência de RMN.
17	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	Metil éster do ácido mistura de 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno -3-carboxílico 7 : 3 e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, e [5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e	LC-ES/MS m/e 566,0 (M+1)
18	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	Metil éster do ácido mistura de 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico 7 : 3 e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, bem como [5-isopropil-3 -(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il] -metanol	LC-ES/MS m/e 566,0 (M+1); A designação regioisomérica é consistente com evidência de RMN.
19	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	Metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico e [5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol	LC-ES/MS m/e 568,0 (M+1)
20	Ácido 6-(4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1h-indol-2-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1h-indol-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 563,0 (M+1)
21	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1h-indol-3-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1h-indol-3-carboxílico	ES/MS m/e 591,8 (M+1)
22	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil-1h-indol-3-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanole metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil) -1,2-dimetil-1h-indol-3-carboxílico	ES/MS m/e 564,8 (M+1)

23	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil-1h-indol-3-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1,2-dimetil-1h-indol-3-carboxílico	ES/MS m/e 560,8 e(M-1)
24	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil-1h-indol-3-carboxílico	[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1,2-dimetil-1h-indol-3-carboxílico	ES/MS m/e 579,0 e(M+1)
25	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil-1h-indol-3-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1,2-dimetil-1h-indol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 577,0 (M+1)
26	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1 h-indol-3 -carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil) -1-metil-1 h-indol-3 -carboxílico	ES/MS m/e 548,8 e(M+1)
27	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1h-indol-3-il)-acético	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido [6-(4-hidróxi- 2-metil-fenil)-1-metil-1h-indol-3-il]acético	LC-ES/MS m/e 564,8 (M+1)
28	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 547 (M-1)
29	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 535 (M-1)
30	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 551 (M-1)
31	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-metil-1h-indazol-3-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1h-indazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 534 (M-1)
32	Ácido 6-(4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil)-1-metil-1h-indazol-3-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-metil-1h-indazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 548 (M-1)

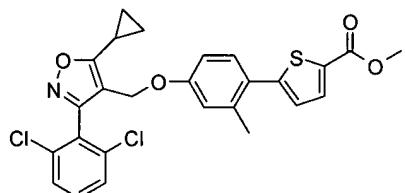
33	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-isopropil-1h-indazol-3-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1h-indazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 562 (M-1)
34	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-isopropil-1h-indazol-3-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1h-indazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 560 (M-1)

Exemplo 35



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

Etapa 1



5 Metil éster do ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico

A uma solução de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (0,188 g, 0,66 mmol), metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,15 g, 0,60 mmol), e tri-N-butil-fosfino (0,16 g, 0,79 mmol) em tolueno (2 mL) é adicionado uma solução de ADDP (0,2 g, 0,79 mmol) em 1 mL de tolueno. A reação é agitada por toda a noite. A mistura da reação é dividida entre acetato de etila e água e as camadas são separadas. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob baixa pressão para render um óleo bruto. O óleo é cromatografado usando um gradiente de acetato de etila em hexano acetato de etila em hexano 10 % a 40 % para render o

composto título (0,14 g, 41 %). ES/MS m/e 514,0 (M+1).

Etapa 2

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

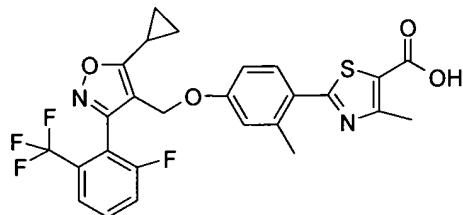
5 A uma solução de metil éster do ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metilfenil)-tiofeno-2-carboxílico (0,138 g, 0,27 mmol) em 3 mL de metanol e 3 mL de THF é adicionada uma solução de hidróxido de lítio (0,06 g, 2,7 mmol) em 3 mL de água. A reação é aquecida a 55°C por 1 hora. O solvente é evaporado para dar um sólido
10 branco. O sólido é dissolvido em HCl 1M aquoso e é extraído com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. A reação é filtrada e concentrada sob baixa pressão para render o composto título. ES/MS m/e 500,0; 498,1 (M+1).

15 Os compostos na Tabela 2 são preparados essencialmente de acordo com a preparação de ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico.

Tabela 2

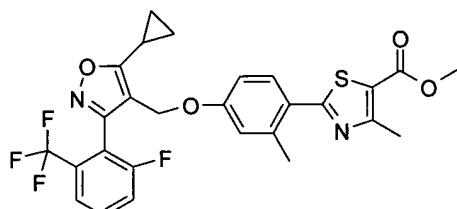
Ex	Nome	Material de partida	Dados físicos
36	Ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	(5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	ES/MS m/e 516,0 (M+1)
37	Ácido 2-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico	Etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico e 3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-carbinol	ES/MS m/e 550 (M-1)
38	Ácido 2-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico	Metil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-7-carboxílico	ES/MS m/e 550 (M 1)
39	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico	(5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol e etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-5-carboxílico	ES/MS m/e 564 (M-1)

Exemplo 40



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

Etapa 1



5 Metil éster do ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2-flúor-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A uma solução de 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-flúor-6-trifluorometil-fenil)- isoxazol (0,083 g, 0,256 mmol) e metil éster do ácido 2-10 (4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico (0,067g,0,256 mmol) em 1 mL de DMF é adicionado carbonato de potássio (0,035g, 0,256). A reação é agitada por 60 horas. A reação é dividida entre acetato de etila e água. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada sob baixa pressão. O 15 resíduo bruto é cromatografado usando um gradiente de acetato de etila em hexano 5 % a acetato de etila em hexano 40 % para render o composto título (0,027 g, 18 %). ES/MS m/e 547,0 (M+1).

Etapa 2

ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2-flúor-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico

A uma solução de metil éster do ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2-flúor-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-4-metil-

tiazol-5-carboxílico (0,025 g, 0,046 mmol) em 1 mL de metanol e 1 mL de THF é adicionado uma solução de LiOH (0,011 g, 0,46 mmol) em água (1). A reação é aquecida a 55°C por 30 minutos. A reação é resfriada, acidificada com HCl 1 M aquoso, e extraída com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e evaporada para render o composto título (24 mg, 99 %). ES/MS m/e 533,0 (M+1).

Os compostos em Tabela 3 são preparados essencialmente de acordo com a preparação de ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3 -(2-flúor-6-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico.

Tabela 3

Ex	Nome	Material de partida	Dados físicos
41	Ácido 2-(4(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol em acetona e metil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico	ES/MS m/e 516,3 e(M+1)
42	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol em acetonitrila e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 516 (M+1)
43	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol em acetonitrila e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS 502 m/e (M+1)
44	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol em acetonitrila e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 488 (M+1)
45	Ácido 5-{2-cloro-4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol em acetonitrila e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-cloro-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 538 (M+1)

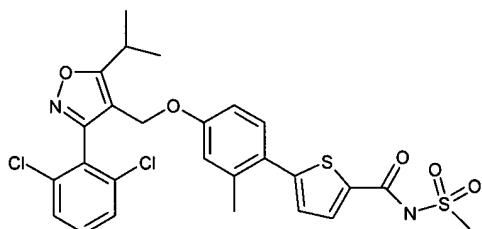
46	Ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-5-isopropil-isoxazol em acetonitrila e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 532 (M+1)
47	Ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-5-isopropil-isoxazol em acetonitrila e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS: 518 (M+1)
48	Ácido 5-{2-cloro-4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxil-fenil]}-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-5-isopropil-isoxazol em acetonitrila e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 538 (M+1)
49	Ácido 5-{2-cloro-4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxil-fenil]-4-metil-tiofeno-2-carboxílico}	4-bromometil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-5-isopropil-isoxazol em acetonitrila e metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-cloro-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 552 (M+1)
50	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazole etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-fenil)-4metil-tiazol-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 517 (M+1)
51	Ácido 2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol -5-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 533 (M+1)
52	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-fenil)tiazol-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 503 (M+1)
53	Ácido 2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-fenil)-tiazol-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 519 (M+1)
54	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-nicotínico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol etil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2metil-fenil)-nicotínico	LC-ES/MS m/e 513 (M+1)

55	Ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol metil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metilfenil)-4-metiltiofeno-2carboxílico	ES/MS m/e 514,0 (M+1)
56	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil fenil} 4-fenil-tiazol-5-carboxílico	Metil éster do ácido 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol e 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil) tiazol-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 577 (M+1)
57	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-4-fenil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol e éster metilico do ácido2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4feniltiazol-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 579 (M+1)
58	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-propil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol e etil éster do ácido2-(4-hidróxi-2-metilfenil)-4-propil-tiazol-5carboxílico	LC-ES/MS m/e 543 (M+1)
59	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol e etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metilfenil)-4-isopropil-tiazol-5carboxílico	LC-ES/MS m/e 543 (M+1)
60	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol e etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 559 (M+1)
61	Ácido 4-isopropil-2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil)-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol e etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2metil-fenil)-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 561 (M+1)
62	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol e etil éster do ácido2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico	LC-ES/MS m/e 571 (M+1)
63	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiazol-4-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol e etil éster do ácido2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)tiazol-4-carboxílico	LC-ES/MS m/e 503 (M+1)

64	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metilfenil)-5-isopropil-tiazol-4carboxílico	LC-ES/MS m/e 543 (M+1)
65	Ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol e etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2metil-fenil)-5-isopropiltiazol-4-carboxílico	LC-ES/MS m/e 559 (M+1)
66	5-isopropil-2-{4-[5-isopropil-3-2-trifluorometóxi-fenil isoxazol 1 isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}tiazol-4-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil 1-isoxazol e etil éster do ácido 2-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-5-isopropil-tiazol-4-carboxílico	LC-ES/MS m/e 561 +1
67	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol e etil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 534,2 (M-1)
68	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol e etil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 532,0 (M-1)
69	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol e etil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 550,0 (M-1)
70	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol e etil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-2-metil-benzofuran-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 550,0 (M-1)
71	Ácido (6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-2-il)-acético	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol e etil éster do ácido [6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofen-2-il]-acético	LC-ES/MS m/c e 567,8 (M+I)
72	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)- isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol e etil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 536,8 (M+1)

73	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol e etil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 552,8
74	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzofuran-2-carboxílico	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol e etil éster do ácido 5-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzofuran-2-carboxílico	LC-ES/MS m/e 534,0 (M-1)

Exemplo 75



N-(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-metanossulfonamida

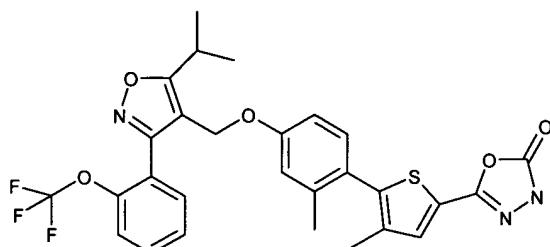
Uma mistura de ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico (250 mg, 0,5 mmol), cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (144 mg, 0,75 mmol), N,N'-dimetilamino piridina (122 mg, 1,0 mmol) e metanossulfonamida (57 mg, 0,6 mmol) em diclorometano (20 mL) é agitada a temperatura ambiente por toda a noite. A mistura da reação é diluída com diclorometano e lavada com HCl 1 N. O fase orgânica é concentrada sob baixa pressão e purificada por cromatografia de coluna (gradiente: EtOAc em hexano 0 a 20 % com AcOH 0,1 %) para dar o composto título (160 mg, 55 %). LC-ES/MS m/e 579 (M+1), 100 %.

Os compostos em Tabela 4 são preparados essencialmente de acordo com a preparação de N-(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-metanossulfonamida.

Tabela 4

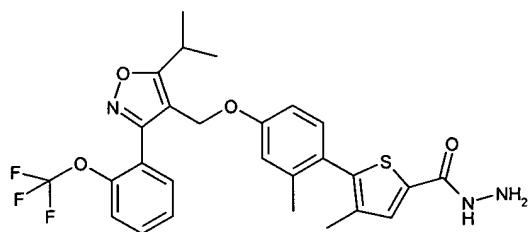
Ex	Nome	Material de partida	Dados físicos
76	(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-amida do ácido etanossulfônico	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico e etanossulfonamida	LC-ES/MS m/e 593 (M+1)
77	(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-amida do ácido propano-1-sulfônico	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico e n-propanossulfonamida	LC-ES/MS m/e 607 (M+1)
78	(5-(4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-amida do ácido propano-2-sulfônico	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico e iso-propanossulfonamida	LC-ES/MS m/e 607 (M+1)
79	(5-{4-[3-(2,6-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-amida do ácido metil-propano-2-sulfônico	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico e t-butilsulfonamida	LC-ES/MS m/e 621 (M+1)
80	N-(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-benzenossulfonamida	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico e benzenossulfonamida	LC-ES/MS m/e 641 (M+1)
81	N-(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-2-metilbenzenossulfonamida	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico e o-metilbenzenossulfonamida	LC-ES/MS m/e 655 (M+1)
82	N-(5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carbonil)-4-metilbenzenossulfonamida	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico e p-metilbenzenossulfonamida	LC-ES/MS m/e 655(M+1),

Exemplo 83



5-(5-{4-[4-(15-isopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ilmetoxy]-2-methyl-phenyl}-4-methyl-thieno[2,3-d]oxadiazol-2-yl)-phenyl trifluoromethanol

Etapa 1



Hidrazida do ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxil-2-metil-fenil }-4-metil-tiofeno-2-carboxílico

Etapa A

5 A uma solução de metil éster do ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (980 mg, 1,8 mmol) em EtOH (7 mL) é adicionado hidrato de hidrazina (5 mL) e a mistura é agitada a 80°C por toda a noite. A mistura da reação é concentrada sob baixa pressão. O resíduo é dividido entre EtOAc e

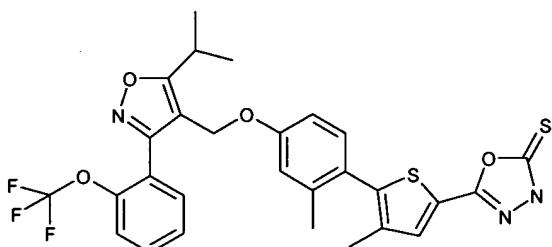
10 água. As camadas são separadas e a fase orgânica é concentrada sob baixa pressão para dar hidrazina do ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (890 mg, 90 %) na forma de uma espuma amarelo claro. LC-ES/MS m/e 546 (M+1), 100 %.

15 Etapa B

Uma mistura de hidrazida do ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metilfenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (382 mg, 0,7 mmol), 1,1'-carbonil-diimidazol (170 mg, 1,05 mmol) e Et₃N (0,2 mL, 1,4 mmol) em THF (7 mL) é agitada a refluxo por

20 toda a noite. A mistura da reação é diluída com EtOAc e lavada com HCl 1 N. A fase orgânica é concentrada sob baixa pressão e purificada por cromatografia de coluna (gradiente: EtOAc em hexano 0 a 20 % com AcOH 0,1 %) para dar o composto título (340 mg, 85 %). LC-ES/MS m/e 572 (M+1), 100 %.

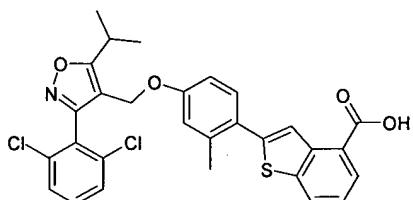
Exemplo 84



5-(5-{4-[5-isopropyl-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi}-2-metil-fenil}-4-metil-tiofen-2-il)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-tiona

Uma mistura de hidrazida do ácido *5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metilfenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico* (382 mg, 0,7 mmol), dissulfeto de carbono (0,11 mL, 1,75 mmol) e KOH (43,2 mg, 0,77 mmol) em MeOH (10 mL) é agitada a 80°C por toda a noite. A mistura da reação é concentrada sob baixa pressão e o resíduo é dividido entre EtOAc e HCl 1 N. As camadas são separadas e a fase orgânica é concentrada sob baixa pressão. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna (gradiente: EtOAc em hexano 0 a 20 % com AcOH 0,1 %) para dar o composto título (393 mg, 96 %). LC-ES/MS m/e 588 (M+1), 95,4 %.

Exemplo 85



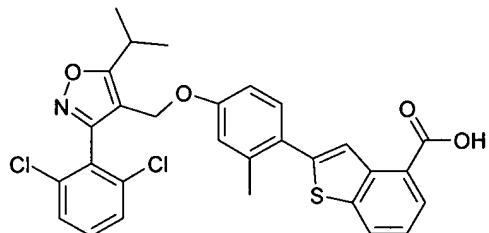
Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi}-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-4-carboxílico

A uma suspensão 60°C de 4-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol (0,90 mmol; 410 mg) em uma solução de carbonato de sódio 2 M (7,20 mmol; 3,6 mL) e 1,5 mL de dioxano desoxigenado sob uma atmosfera de nitrogênio é lentamente adicionada uma solução de ácido 4-carboxibenzo[b]tiofen-2-borônico (1,08 mmol; 240 mg) em 3,5 mL de dioxano desoxigenado durante 1 hora por meio de uma bomba

de adição. A mistura é agitada por 1 hora. O solvente orgânico é removido sob baixa pressão e o resíduo é acidificado com HCl 1 N para pH 4. A solução resultante é extraída com diclorometano. As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O resíduo é cromatografado usando um gradiente de diclorometano 100 % a acetato de etila 100 % para obter um sólido que é lavado com acetonitrila para render o composto título (135 mg, 27 %) na forma de um sólido branco.

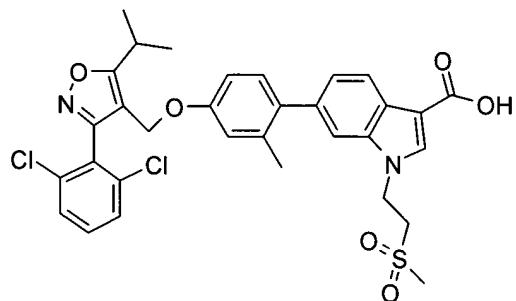
Exemplo 86

10 ácido 2-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropila isoxazol-4-ilmetóxil-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico



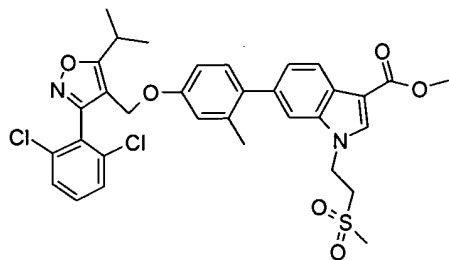
O composto título é preparado essencialmente de acordo com a preparação de ácido 2-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-4-carboxílico utilizando ácido 6-15 carbóxi-benzo[b]tiofen-2-borônico. ES/MS m/e 550 (M-1).

Exemplo 87



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

Etapa 1



Metil éster do ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxil-2-metil-fenil]-1-(2-metanossulfonil-etyl)-1H-indol-3-carboxílico}

5 Sólido de N-óxido 4-metilmorfolina (151 mg, 1,29 mmol) é adicionado a uma mistura de metil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-1-(2-metilsulfanil-etyl)-1H-indol-3-carboxílico (268 mg, 0,429 mmol) em acetona (4,9 mL e água (1,7 mL), seguido pela adição gota a gota de tetróxido de ósmio (21 µL de uma solução 2,5 % em peso em 2-metil-2-propanol, 15 mol %). A mistura é agitada por toda a noite a temperatura ambiente e é finalizada com solução bissulfato sódio aquosa saturada (10 mL). A mistura é extraída repetidamente com CH₂Cl₂. As camadas CH₂Cl₂ combinadas são lavadas com salmoura, secas (MgSO₄). O resíduo é purificado usando cromatografia flash (gradiente: acetato de etila/heptano 20 a 50 %) para fornecer o composto título (240 mg. 85 %). ES/MS m/e 657,0 (M+2).

10

15

Etapa 2

Ácido 6-{4[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxol-4-ilmetóxi-2-metil-fenil]-1-(2-metanossulfonil-etyl)-1H-indol-3-carboxílico}

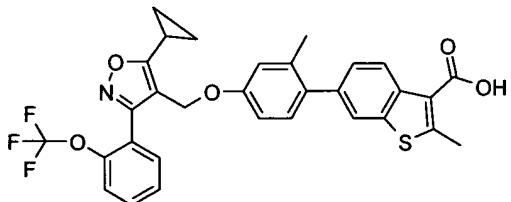
Uma mistura de metil éster do ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metilfenil}-1-(2-metanossulfonil-etyl)-1H-indol-3-carboxílico (235 mg, 0,358 mmol), metanol (17 mL), THF (8 mL), e hidróxido de sódio 5 N (1,29 mL) é aquecida a refluxo por dois dias. A mistura é resfriada naturalmente e é concentrada sob baixa pressão até quase a secura. Aproximadamente 10 mL de água são adicionados e a mistura é agitada por duas horas. A mistura é filtrada e THF sólido é lavado com água e

20

25

seco para fornecer o composto título (187 mg, 81 %). LCMS (ES+): (641,0).

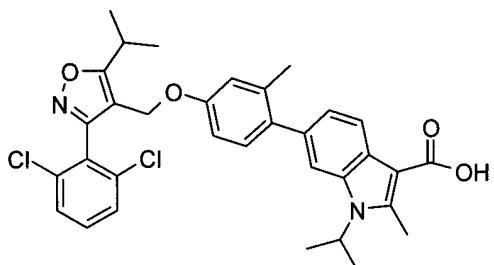
Exemplo 88



Ácido 6-{4-[1 5-ciclopropil-3-(2-fluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi-2-metil-fenil]-2-metil- benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

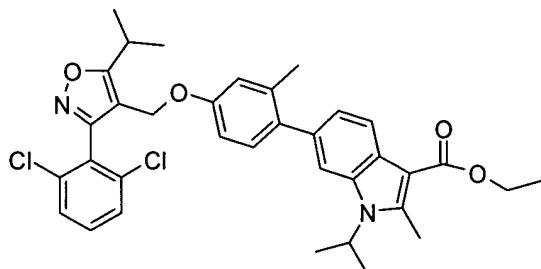
5 Uma solução de diisopropilamina (120 μ L, 0,849 mmol) e THF (4 mL) é resfriada até -78°C. Uma solução de n-butil lítio (1,6 M em hexano, 487 L, 0,779 mmol) é adicionada gota a gota e a reação é agitada por 40 minutos a -78°C. Uma solução de ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (200 mg, 0,354 mmol) em THF (2 mL) é adicionada gota a gota e a solução amarela resultante é agitada a -78°C por uma hora. Iodeto de metila (221 μ L, 3,54 mmol) é adicionado gota a gota e a reação é aquecida naturalmente de forma gradual até a temperatura ambiente por toda a noite. O frasco é resfriado em um banho gelado e cloreto de amônio aquoso saturado (5 mL) é adicionado. A mistura é diluída com água e acetato de etila. A camada de acetato de etila é lavada com salmoura, seca sobre $MgSO_4$, e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é purificado por meio de cromatografia radial eluindo com $MeOH-CH_2Cl_2$ 2 %. A purificação é repetida por produto contendo frações impuras. O composto título (44 mg, 21 %) é obtido na forma de um sólido cinza.

Exemplo 89



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

Etapa 1



Etil éster do ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-

5 isoxazol-4-ilmetóxil-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-
carboxílico

[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol (0,2 g, 0,71 mmol), metil éster do ácido 1-isopropil-6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (0,2 g, 0,59 mmol), tri-n-butilfosfino (0,14 g, 0,71 mmol) e dipiperidina do ácido azodicarboxílico (0,18 g, 0,71 mmol) são agitados em tolueno seco (9 mL) por 2 dias a temperatura ambiente. A reação é diluída com hexano (9 mL), agitada por 30 minutos, e filtrada. O filtrado é concentrado e o resíduo purificado por meio de cromatografia flash (40 g SiO₂) eluindo com THF 30 % em heptano para disponibilizar o composto 15 título (124 mg, 34,6 %). ES/MS m/e 606,8 (M+ 1)

Etapa 2

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

Uma mistura de metil éster do ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico (239 mg, 0,390 mmol), hidróxido de sódio (5 M, 0,5 mL) e metanol (1 mL) é aquecida em um reator de microondas utilizando o ajuste de energia mais baixo a 125°C por 20 minutos. A mistura é acidificada com HCl 1 N e extraída com éter. As camadas de éter são lavadas com salmoura,

secas sobre MgSO₄, e concentradas sob baixa pressão. O resíduo é purificado por meio de cromatografia radial (placa 2 mm, MeOH-CH₂Cl₂ 3 %) para render o composto título (59 mg, 25 %) na forma de um sólido branco. ES/MS m/e 592,8 (M+1).

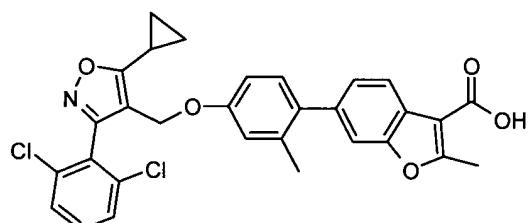
Os compostos em Tabela 5 são preparados essencialmente de acordo com a preparação de ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico.

Tabela 5

Ex	Nome	Material de partida	Dados físicos
90	Ácido 1-ciclopropil-6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e ácido 1-ciclopropil-6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-5-metóxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico}	[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e ácido 1-ciclopropil-6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-5-metóxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 635,2 (M+1)
91	Ácido 1-ciclopropil-6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-5-metóxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol e ácido 1-ciclopropil-6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-5-metóxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	ES/MS m/e 620,8 (M+1)
92	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	ciclopropil-3-(2-fluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-(metanol e ácido 6-(4-hidróxi-2-etyl-fenil)-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	ES/MS m/e 605,8 (M+1)
93	ácido 1-ciclopropil-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-5-metóxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico	[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol e etil éster do ácido 1-ciclopropil-6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-5-metóxi-2-metil-1H-indol-3-carboxílico.	ES/MS m/e 633,8 (M+1)

10

Exemplo 94



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

Etapa 1

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

Uma solução de 4-bromo-3-metil-fenol (143 mg, 0,764 mmol) e 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (221 mg, 0,636 mmol) em dimetilformamida (1 mL) é tratada com carbonato de potássio (89 mg, 0,637 mmol). A mistura da reação é aquecida a 80°C por 60 minutos e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é carregada diretamente em uma coluna de sílica gel e purificada por cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 15 %. As frações são combinadas para fornecer o composto título (0,26 g, 92 %). LC-MS: (M+1);

Etapa 2

Metil éster do ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

Uma solução de metil éster do ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico (0,145 g, 0,459 mmol) e 4-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (229 mg, 0,504 mmol) em tolueno (5 mL) é evacuada e recarregada com N 2 três vezes. Pd(OAc)₂ (10 mg), 2-dicicloexilfosfino-2,6-dimetóxi-1,1'-bifenila (38 mg) e fosfato de potássio, tribásico, N-hidrato (195 mg) em água (0,5 mL) são adicionados. A mistura resultante é evacuada e recarregada com N 2 três vezes e agitada a 110°C por 16 horas. A mistura é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de uma almofada de terra diatomácea. O filtrado é concentrado em um resíduo. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc/Hexano 25 % para fornecer o composto título (0,14 g, 55 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,90 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,70-

6,66 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,29-1,25 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H).

Etapa 3

Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-

ilmetóxil-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico

Uma solução de metil éster do ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metilfenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico (0,142 g, 0,252 mmol) em tetraidrofurano (1 mL) e metanol (1 mL) é tratada com hidróxido de sódio (1 mL). A mistura da reação é agitada a 100°C por 4 horas e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é neutralizada com HCl (1,0 N, 1,0 mL) e concentrada em um resíduo. O resíduo aquoso é extraído com EtOAc (10 mL x 2). As camadas orgânicas combinadas são secas sobre Na₂SO₄, filtradas, e concentradas. O produto bruto é purificado por cromatografia flash eluindo com EtOAc/Hexano 25 %-50 %. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar o composto título. LC-ES/MS m/e 546,0 (M-1)

Os compostos em Tabela 6 são preparados essencialmente de acordo com a preparação de ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-ciclopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico.

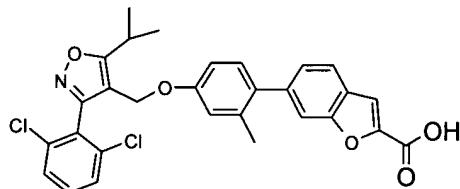
20

Tabela 6

Ex	Nome	Material de partida	Dados físicos
95	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol, 4-bromo-3-metil-fenol, e metil éster do ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 564. (M-1)
96	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol, 4-bromo-3-metil-fenol, e metil éster do ácido 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzofuran-3-carboxílico	LC-ES/MS m/e 562,2 (M-1)

97	Ácido (6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-3-il)-acético	4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol, 4-bromo-3-metil-fenol, e metil éster do ácido [6-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-acético	LC-ES/MS m/e 565. (M-1)
98	Ácido (6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-3-il)-acético	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol, 4-bromo-3-metil-fenol, e metil éster do ácido [6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-acético	LC-ES/MS m/e 564. (M-1)
99	Ácido (6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofen-3-il)-acético	4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol, 4-bromo-3-metil-fenol, e metil éster do ácido [6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-acético	LC-ES/MS m/e 577,1 (M-1)

Exemplo 100



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

Etapa 1

5 Terc-butil éster do ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxil-2-metil-fenil}-benzofuran-2-carboxílico

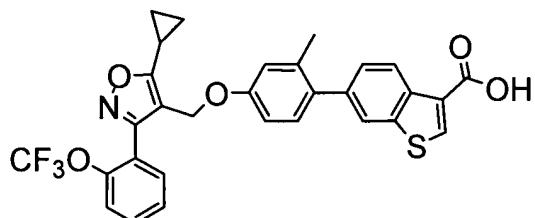
Uma solução de terc-butil éster do ácido 6-(4-hidróxi-2-metil-fenil)-benzofuran-3-carboxílico (85 mg, 0,26 mmol) e 4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol (110 mg, 0,31 mmol) em DMF (1,0 mL) é tratada com carbonato de potássio (72 mg, 0,52 mmol). A mistura da reação é agitada a 90°C por 60 minutos e resfriada até a temperatura ambiente. A mistura é carregada em uma coluna de sílica gel e rinsada com EtOAc/Hexano 20 % para disponibilizar o composto título (124 mg, 80 %). LC-ES/MS m/e 593,7 (M+1);

Etapa 2

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

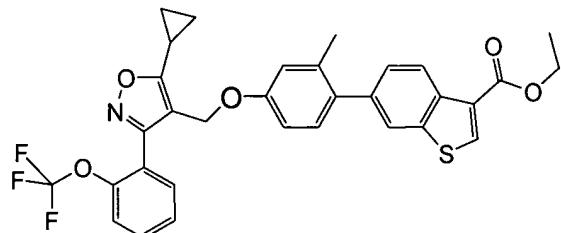
- A uma solução de terc-butil éster do ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metilfenil}-benzofuran-2-carboxílico (65 mg, 0,011 mmol) em diclorometano (1,0 mL) é adicionado TFA (1,0 mL). A mistura é agitada a temperatura ambiente por 60 minutos e concentrada sob baixa pressão. O resíduo é purificado por cromatografia de sílica gel eluindo com EtOAc para fornecer o composto título (32 mg, 54 %).
- 10 LC-ES/MS m/e 537,8 (M+1).

Exemplo 101



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

Etapa 1



- 15 Etil éster do ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Uma solução água (850 mL), carbonato de potássio (212,08 g, 1,5345 mol, 3 eq), dioxano (500 mL), 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-etyl éster do ácido carboxílico (175 g, 0,6138 mol, 1,2 eq) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (35,47 g, 0,03 mol, 0,06 eq) é aquecida a refluxo (87-90°C). Uma solução bruta de 5-ciclopropil-4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-

isoxazol (0,5115 mol, 1 eq) em dioxano (1 L) é adicionado por um período de 1 hora. A mistura da reação é agitada por 2 horas a refluxo. Mediante o término de reação, a mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente. A mistura da reação combinada é vertida em uma mistura de salmoura (5 L) e 5 EtOAc (3 L) com agitação. A camada orgânica é separada e lavada com salmoura (3 L). O combinada camada aquosas são extraída com EtOAc (2 L). A camada orgânica é separada e lavada novamente com salmoura (2 L). As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob baixa pressão. O resíduo é seco sob vácuo para 10 disponibilizar um óleo amarelo (737 g).

O óleo (737 g) é dissolvido em EtOAc (500 mL). Heptano é adicionado até que a solução se torne turva e o óleo seja separado (-3 L). A solução turva resultante é agitada por 1 hora. A suspensão é filtrada e a torta do filtro é lavada com heptano (200 mL). O filtrado combinado é purificado por meio de 15 cromatografia de coluna em colunas de sílica gel (2 X 1,5 Kg) eluindo com EtOAc (5 a 20 %) em heptano. As frações apropriadas são combinadas e concentradas sob baixa pressão para disponibilizar um óleo amarelo desbotado (401 g). As frações do produto impuro são concentradas (-200 g de óleo) e a purificação de sílica gel é repetida usando 2 Kg de 20 sílica gel. As frações apropriadas são combinadas e concentradas para disponibilizar o composto título na forma de um óleo amarelo desbotado espesso (496 g, 99 %).

RMN ^1H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,66 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, J=3, 8,4), 7,12 (d, 1H, J=8,4), 6,8-6,7 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,35 (q, 2H, J=7,2), 2,39 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,34 (t, 25 3H, J= 7,3), 1,2-1,08 (m, 4H).

Etapa 2

Ácido 6 {4-[5-ciclopropila 3 (2 trifluorometóxi-fenil) isoxazol-4-ilmetóxil-2 metil- fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

Solução A: Uma solução de etil éster do ácido 6-{4-[5-

ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (470 g) em EtOH (1,8 L) é aquecida a 40°C.

Solução B: Em um frasco separado é adicionado NaOH 50 % (158,6 g, 1,9825 mol, 2,5 eq) em água (125 mL) e EtOH (600 mL).

- 5 Solução B é adicionada a solução A por meio de um funil de adição a 40-50°C a uma tal taxa para impedir formação de quantidade significativa de sólidos. Mediante o término da adição, a mistura da reação é aquecida a 65-75°C e agitada a esta temperatura por 1 hora. Mediante o término de reação, a mistura da reação é resfriada até a temperatura ambiente.
- 10 A mistura da reação é diluída com água (3 L), EtOAc (2,5 L), solução de ácido cítrico aquosa 10 % (3 L). As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com EtOAc (2 L). A camada orgânica combinada é lavada com salmoura (3 L), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e concentrada para disponibilizar um óleo amarelo desbotado (480 g). O óleo é co-evaporado com EtOH (1 L) e dissolvido (510 g) em MeOH (1,2 L).
- 15

Uma solução do composto título bruto em MeOH é adicionada gota a gota a água, durante 3 horas (8 L) com agitação. A suspensão resultante é agitada por mais 2 horas a temperatura ambiente. Os sólidos são coletados por filtração, lavados com água (2 L), e secos em um forno a vácuo a 40°C.

- 20 O composto título úmido (530 g) é adicionado em porções a MeOH (1,2 L) a 50-60°C. A suspensão resultante é aquecida a refluxo (64°C) e agitada a esta temperatura por 1 hora. A suspensão é resfriada a 0-5°C e agitada a esta temperatura por 1 hora. Os sólidos são coletados por filtração e lavados com MeOH frio (200 mL, -20°C). O produto é seco em um forno a vácuo a 40°C para disponibilizar o composto título na forma de um pó branco (354 g, 78,9 %). HPLC: 99,5 % de área. Análise elementar para C₃₀H₂₂F₃NO₅S: Teoria: 63,71 % C, 3,92 % H, 2,48 % N. Encontrado: 63,10 % C, 3,83 % H, 2,51 % N. Este procedimento disponibiliza a Forma II cristalina: ponto de fusão 151,22°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 12,93 (s, 1H),
- 25

8,61 (s, 1H), 8,49 (d, 1 H, J = 8,4), 7,97 (m, 1H), 7,7-7,6 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,40 (dd, 1 H, J = 1,8, 8,4), 7,13 (d, 1 H, J = 8,4), 6,82-6,72 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,2-1,18 (m, 4H).

Padrões XRD são coletados de 4 a 40 graus em 2-teta usando
5 uma fonte CuK = (λ 1,54056 Angstroms) e uma fonte de alimentação de 40 Kv e 50 mA.

Forma II XRD

	Ângulo 2-Teta °	valor d (Angstrom)	Intensidade (%)
	6,914	12,77	29,1
10	8,305	10,64	19,6
	9,901	8,93	11,2
	10,778	8,20	8,8
	12,067	7,33	35,9
	12,233	7,23	39,7
15	13,845	6,39	14,6
	14,104	6,27	100,0
	16,521	5,36	50,0
	16,848	5,26	19,0
	17,065	5,19	33,1
20	17,976	4,93	33,2
	18,514	4,79	31,7
	18,920	4,69	17,8
	19,307	4,59	28,9
	19,838	4,47	11,2
25	20,113	4,41	41,2
	20,807	4,27	96,4
	21,775	4,08	21,0
	22,769	3,90	13,6
	23,169	3,84	61,5

	23,694	3,75	9,2
	24,311	3,66	9,6
	25,025	3,56	7,9
	26,038	3,42	29,3
5	28,358	3,14	18
	30,490	2,93	17,7

Procedimento da Forma I. O composto título (400 mg) é misturado com MeOH (15 mL) e aquecida a aproximadamente 64°C. Água é adicionada (4-5 mL) gota a gota até imediatamente antes do ponto em que uma solução não pudesse mais ser obtida com aquecimento. A solução é resfriada naturalmente a temperatura ambiente com agitação lenta. Os sólidos são filtrados, lavados com água, e secos por sucção para disponibilizar o composto título (365 mg, 91 %) como uma forma I cristalina: ponto de fusão 124,54°C

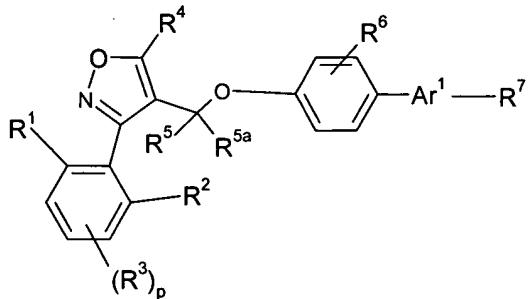
15 Forma I XRD

	Ângulo 2-Teta °	valor d (Angstrom)	Intensidade (%)
	8,759	10,09	56,0
	10,087	8,76	11,1
	10,343	8,55	36,4
20	10,476	8,44	100,0
	12,837	6,89	24,5
	13,246	6,68	56,7
	13,588	6,51	99,5
	14,091	6,28	75,1
25	14,449	6,13	74,1
	15,559	5,69	73,5
	15,848	5,59	22,7
	16,324	5,43	43,5
	17,579	5,04	19,9

	18,490	4,79	19,4
	18,899	4,69	26,6
	19,169	4,63	60,9
	19,323	4,59	44,3
5	19,969	4,44	25,8
	20,767	4,27	13,9
	21,040	4,22	40,5
	21,444	4,14	12,3
	22,989	3,87	25,8
10	23,410	3,80	81,9
	23,998	3,71	29,0
	25,416	3,50	27,2
	25,552	3,48	55,4
	27,373	3,26	24,5
15	28,411	3,14	19,5

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser da fórmula:



em que p é 0 ou 1;

5 R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila C₁-C₆, -haloalquila C₁-C₆, -alcóxi C₁-C₆-, -haloalcóxi C₁-C₆-, halo, -SR¹¹, e -S-haloalquila C₁-C₃;

10 cada R³ é independentemente selecionado do grupo que consiste em -alquila C₁-C₆, -haloalquila C₁-C₆, -alcóxi C₁-C₆-, -haloalcóxi C₁-C₆-, e halo;

 R⁴ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila C₁-C₆, -haloalquila C₁-C₆-, cicloalquila C₃-C₈, alquilcicloalquila-C₄-C₅,-alcóxi C₁-C₆-, e -haloalcóxi C₁-C₆;

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

 R⁶ é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio,-alquila C₁-C₆,-haloalquila C₁-C₆, e halo;

 Ar¹ é selecionado do grupo que consiste em indolila, piridinila, tienila, benzotienila, indazolila, benzotiazolila, benzoisoxazolila, 20 benzofuranila, e tiazolila, cada qual opcionalmente substituído com um ou dois grupos independentemente selecionados do grupo que consiste em hidróxi, -alquila C₁-C₆, cicloalquila C₃-C₅, -alquilC₁-C₄SO₂alquilaC₁-C₂, -alquilC₁-C₄SalquilaC₁-C₂, -alquilC₁-C₄NR¹⁰R¹¹, fenila, -alquilC₁-C₄-O-alquilaC₁-C₄, e -NHC(O)R¹⁰;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em-CH₂COOR¹⁰, -COOR¹⁰, -C(=O)NR¹¹R¹¹, -C(=O)NHSO₂alquilaC₁-C₄, -C(=O)NHSO₂R¹², oxadiazoletona, e oxadiazolona;

5 cada R¹⁰ é independentemente selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -alquila C₁-C₄, e fenila; cada R¹¹ é independentemente hidrogênio, ou -alquila C₁-C₆;

R¹² é -alquila C₁-C₆ ou fenila opcionalmente substituído com -alquila C₁-C₃.

10 2. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

p é 0 ou 1;

R¹ e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, CF₃, e OCF₃,

R³ é flúor, cloro, CF₃, SCF₃, ou OCF₃;

15 R⁴ é H, isopropila ou ciclopropila;

R⁵ e R^{5a} são cada qual independentemente selecionados de H ou metila;

20 Ar¹ é indolila, piridinila, tienila, tiazolila e benzotienila cada qual opcionalmente substituído com um grupo selecionado do grupo que consiste em alquila C₁-C₄, CF₃, -CH₂CH₂SCH₂, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, e fenila;

R⁶ é hidrogênio, ou metila;

R⁷ é -COOH, -COOalquila C₁-C₂, -CONHSO₂alquila C₁-C₄, -CONHSO₂fenila, -CONHSO₂fenilmetila, oxadiazolona, e tiadiazolona;

25 cada R¹⁰ é independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₆;

cada R¹¹ é independentemente hidrogênio ou alquila C₁-C₆; e R¹² é fenila.

3. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada p é 0; R¹

e R² são independentemente selecionados do grupo que consiste em cloro, flúor, trifluorometila, e trifluorometóxi; R⁴ é isopropila ou ciclopropila; R⁵ e R^{5a} são ambos hidrogênio; R⁶ é hidrogênio, metila, etila ou cloro; Ar¹ é tienila, benzotienila, indolila ou tiazolila, cada qual opcionalmente substituído com um grupo selecionado de metila, etila, propila, butila, isopropila, ciclopropila, -CH₂CH₂SO₂CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂CH₂SCH₂, CH₂CH₂OCH₂, e fenila; e R⁷ é COOH.

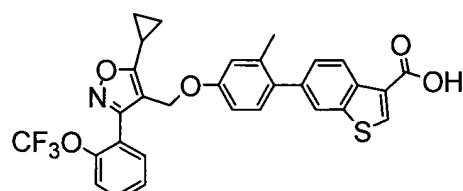
4. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em:

- 10 ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil) isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
- 15 ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}r benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
- 20 ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-isopropil-1 H-indol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[3 (2,6-dicloro fenil) 5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
- 25 ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,

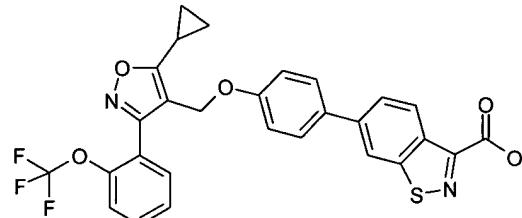
- ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}- benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico,
- 5 ácido 6-[4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil]-1,2-dimetil-1 H-indol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluoromebtóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2, 6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1 H-indol-3-carboxílico,
- 10 ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico,
- 15 ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-benzo[d] isotiazol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-metil-1 H-indazol-3-carboxílico,
- 20 ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-isopropil-1 H-indazol-3-carboxílico,
- ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-isopropil-1 H-indazol-3-carboxílico,
- 25 ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2, 6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-tiofeno-2-,
- ácido 5-(4-(5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-tiofen-2-carboxílico,
- ácido 2-(4-(5-ciclopropil-3-(2-flúor-6-trifluorometil-fenil)-

- isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 ácido 2-(4(ciclopropil-3-(2, 6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiazol-5-carboxílico,
 ácido {4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metil-tiofeno-2-carboxílico
 5 ácido 2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-metiltiazol-5-carboxílico,
 2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-tiazol-5-ácido carboxílico,
 10 ácido 5-(4(ciclopropil-3-(2, 6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi)-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico,
 ácido 2-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-4-isopropil-tiazol-5-carboxílico,
 ácido {4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico,
 15 ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isoxazol-3-carboxílico,
 ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico,
 20 ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-2-metil-1H-indol-3-carboxílico, e
 ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-2-metil-benzofuran-3-carboxílico.

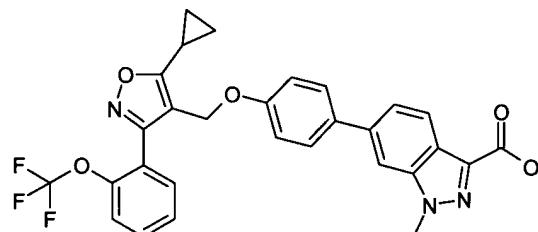
5. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,
 25 caracterizado pelo fato de que é ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico



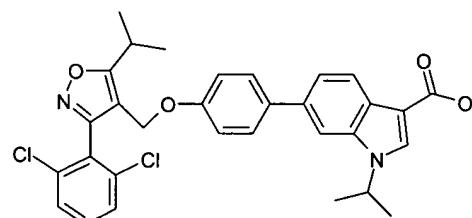
6. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico



5 7. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é ácido 6-{ 4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometóxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-3-metil-1H-indazol-carboxílico



10 8. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetóxi]-fenil}-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico



15 9. Método para tratar dislipidemia, caracterizado pelo fato de que comprehende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um paciente que necessita do mesmo.

10. Método para elevar os níveis plásmicos de HDL,

caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um paciente que necessita do mesmo.

5 11. Método para diminuir níveis de colesterol LDL, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos a um paciente que necessita do mesmo.

10 12. Método para diminuir triglicerídeos plasmáticos, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos a um paciente que necessita do mesmo.

15 13. Método para tratar aterosclerose, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos a um paciente que necessita do mesmo.

20 14. Método para tratar diabetes e complicações da mesma, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos a um paciente que necessita do mesmo.

25 15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10 ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, e um carreador, diluente, ou excipiente.

16. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do

mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é para uso na preparação de um medicamento.

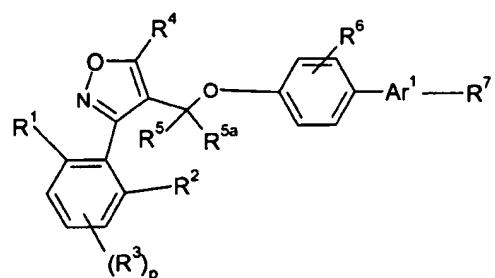
17. Uso de um composto ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 10, caracterizado pelo fato de que é no tratamento de condições mediadas por FXR.

RESUMO

P10307427-1

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO PARA TRATAR DISLIPIDEMIA, ATROSCLEROSE, E DIABETES E COMPLICAÇÕES DA MESMA, PARA ELEVAR OS NÍVEIS PLÁSMICOS DE HDL, E PARA DIMINUIR TRIGLICERÍDEOS PLÁSMICOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO”

5 São revelados compostos da fórmula (1)



10 em que variáveis são da maneira aqui definida, e suas composições farmacêuticas e métodos de uso usados para tratar dislipidemia e doenças relacionadas.