

(19)

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 340 221**

(51) Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)**C07D 403/12** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**A61K 31/4192** (2006.01)**A61P 3/06** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07811915 .3**(96) Fecha de presentación : **22.05.2007**(97) Número de publicación de la solicitud: **2029558**(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.03.2009**(54) Título: **Compuestos y procedimientos para modular FXR.**(30) Prioridad: **24.05.2006 US 808104 P
14.12.2006 US 870001 P**(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US**(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
31.05.2010(72) Inventor/es: **Bell, Michael, Gregory;
Doti, Robert, Anthony;
Dowling, Matthew, Scott;
Genin, Michael, James;
Lander, Peter, Ambrose;
Ma, Tianwei;
Mantlo, Nathan, Bryan;
Ochoada, Jason, Matthew;
Stelzer, Lindsay, Scott;
Stites, Ryan, Edward y
Warshawsky, Alan, M.**(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
31.05.2010(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos y procedimientos para modular FXR.

5 La presente invención se refiere al campo de la química orgánica medicinal, la farmacología y la medicina. En concreto, la invención se refiere a nuevos compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con dislipidemia.

Antecedentes de la invención

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

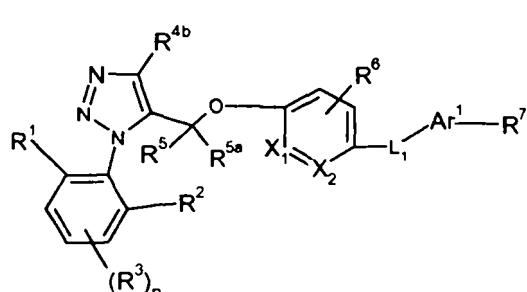
15 Están en camino numerosos esfuerzos para proporcionar entidades moleculares seguras y eficaces para el tratamiento de enfermedades relacionadas con dislipidemia. Por ejemplo, la Solicitud Internacional WO 2004/048349 A1 desvela compuestos útiles como agonistas del receptor farnesoidé X (FXR).

20 Los agonistas de FXR son ligandos para un receptor nuclear que regula la transcripción de genes que controlan el metabolismo de triglicéridos, colesterol y carbohidratos. A pesar de los esfuerzos anteriores y otros, continúa existiendo la necesidad de descubrir y desarrollar compuestos que se crea que son (1) potentes, (2) eficaces (basándose en modelos *in vivo*) y/o (3) agonistas selectivos de FXR. Dichos compuestos serían útiles para el tratamiento de trastornos caracterizados por o que son el resultado de un perfil lipídico indeseable, incluyendo dislipidemia, aterosclerosis, 25 diabetes y enfermedades relacionadas.

La presente invención proporciona compuestos que se cree que son (1) potentes, (2) eficaces (basándose en modelos *in vivo*) y/o (3) agonistas selectivos del FXR.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula



en la que

50 p es 0, 1 ó 2;

X₁ es C o N y X₂ es C o N; con la condición de que X₁ y X₂ no sean N;

55 R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, tiohaloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ y halo;

R³ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ y halo;

60 R^{4b} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilcicloalquilo C₄-C₅;

R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

65 R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, halo y -NO₂;

L₁ se selecciona entre el grupo constituido por un enlace, CR^a=CR^b, etinilo, alquil C₁-C₃-S-, alquil C₁-C₃-O-, N(R^c)-alquilo C₁-C₃ y -alquil C₁-C₃-N(R^c)-, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo

ES 2 340 221 T3

constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₃; y R^c se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo C₁-C₅, alquilfenilo C₁-C₃ y alquilcicloalquilo C₄-C₈;

5 Ar¹ se selecciona entre el grupo constituido por indolilo, benzotienilo, benzoisotiazolilo, indazolilo, naftilo, fenilo, piridinilo, pirazolilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo y furanilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidroxi, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, halo, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, -Oalquilfenilo C₁-C₂ y NHC(O)R¹⁰;

10 R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por -COOH, -alquil C₁-C₃-COOH, -O-alquil C₁-C₃-COOH, -cicloalquil C₃-C₈-COOH y -CONR¹¹R¹¹;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y fenilo;

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los compuestos de la presente invención son agonistas de FXR. Los compuestos de la presente invención son útiles para alterar de forma beneficiosa los perfiles lipídicos, incluyendo, pero sin limitación, disminuir el colesterol total, disminuir el colesterol LDL, disminuir los niveles de colesterol VLDL, aumentar los niveles de HDL, disminuir los niveles de triglicéridos y sensibilizar de forma beneficiosa la producción de insulina en respuesta a los niveles de glucosa. Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar afecciones mediadas por FXR tales como la dislipidemia y enfermedades relacionadas con la dislipidemia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención a un paciente que lo necesita.

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

25 La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento.

30 Descripción detallada de la invención

El término “dislipidemia”, como se usa en el presente documento, se refiere a una anormalidad en, o cantidades anormales de lípidos y lipoproteínas en la sangre y a las patologías resultantes de, provocadas por, exacerbadas por o adjuntas a dicha anormalidad (véase Dorland’s Illustrated Medical Dictionary, 29^a edición, W.B Saunders publishing Company, Nueva York, NY). Las patologías incluidas dentro de la definición de dislipidemia tal como se usa en el presente documento incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, bajo HDL en plasma, alto LDL en plasma, alto VLDL en plasma, colestasis hepática e hipercolesterolemia.

35 La expresión “enfermedades relacionadas con la dislipidemia”, como se usa en el presente documento, se refiere a enfermedades que incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, trombosis, enfermedad de las arterias coronarias, ictus e hipertensión. Las enfermedades relacionadas con la dislipidemia también incluyen enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes, resistencia a la insulina y sus complicaciones. Las complicaciones de la diabetes incluyen, pero sin limitación, retinopatía diabética.

40 Como se usa en el presente documento, el término “paciente” se refiere a seres humanos, animales de compañía (por ejemplo, perros y gatos y similares) y animales de ganadería.

45 Los términos “tratamiento”, “tratar” y “para tratar” incluyen mejorar, interrumpir, impedir, ralentizar e invertir la progresión de, o reducir la gravedad de síntomas patológicos de la dislipidemia y enfermedades relacionadas con la dislipidemia.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la invención que forma parte de un régimen terapéutico aprobado, o se determina por un prescriptor cualificado que es suficiente cuando se toma como se indica, para tratar una afección o los efectos perjudiciales de la misma descritos en el presente documento.

55 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se usa en el presente documento como un adjetivo y significa sustancialmente no nocivos para el paciente receptor.

60 El término “alquilo C₁-C₃” representa un resto hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, n-propilo e isopropilo. Se entiende por un experto en la materia que un “alquilo C₁-C₃” es sinónimo de un dirradical “alquileno C₁-C₃” cuando el grupo “alquilo C₁-C₃” está interpuesto entre dos grupos de tal forma que se convierte en un dirradical. Asimismo, los términos “alquilo C₁-C₄”, “alquilo C₁-C₅” o “C₁-C₆” se refieren a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 o de 1 a 5 o de 1 a 6 átomos de carbono, respectivamente.

ES 2 340 221 T3

El término “alquenilo C₂-C₄” o similar representa un resto hidrocarburo lineal o ramificado que tiene al menos un doble enlace y que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, vinilo, propenilo y 2-butienilo.

5 El término “alquinilo C₂-C₄” o similar representa un resto hidrocarburo lineal o ramificado que tiene al menos un triple enlace y que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, vinilo, propinilo, 2-butinilo y similares.

10 El término “cicloalquilo C₃-C₆” se refiere a un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono (o como se indica), incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Asimismo, el término “cicloalquilo C₃-C₈” se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

15 El término “alquilcicloalquilo C₄-C₅”, como se usa en el presente documento, se refiere a la combinación de un alquilo y un grupo cicloalquilo de tal forma que el número total de átomos de carbono sea de 4 a 5. Por ejemplo, alquilcicloalquilo C₄-C₅ incluye -CH₂Ciclopropilo, es decir, metilciclopropilo que es alquilcicloalquilo C₄.

El término “halo” significa halógenos, incluyendo yodo, cloro, bromo y fluoro.

20 El término “haloalquilo C₁-C₃” se refiere a un grupo alquilo C₁-C₃ (o como se indica) sustituido con uno, dos, tres o más átomos de halógeno como se ha indicado o según sea químicamente apropiado. Los ejemplos de haloalquilo C₁-C₃ incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, cloroetilo y 2-cloropropilo.

25 Un grupo “alcoxi C₁-C₃” es un resto alquilo C₁-C₃ conectado a través de un enlace oxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi (-OMe (OCH₃)), etoxi (-OEt (-OCH₂CH₂)), propoxi (-OPr (-OCH₂CH₂CH₂)), isopropoxi (-O*i*Pr (-OCHCH₃CH₃)), etc.

30 El término “-alquil C₁-C₃-O-” al que se hace referencia como alquiloglixi representa un grupo alquilo (alquilo C₁-C₃ o como se indica) que termina en un átomo de oxígeno a diferencia de alcoxi (-O-alquilo C₁-C₃) leyendo de izquierda a derecha. Por ejemplo, los radicales o grupos tales como -CH₂O-, -CH₂CH₂O- y -CH(CH₃)O- se clasifican en el presente documento como grupos alquiloglixi.

35 El término “haloalcoxi C₁-C₃” se refiere a un alcoxi C₁-C₃ en el que uno o más de los átomos de hidrógeno en la porción alquilo se han reemplazado por halógenos. Los ejemplos de grupos haloalcoxi C₁-C₃ incluyen difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-haloetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, hasta e incluyendo grupos como los que tienen el número indicado de átomos de carbono.

40 Se entiende que cuando Ar¹ es bicíclico, la unión de Ar¹ con el anillo que contiene R⁶ puede producirse en cualquier átomo de carbono del anillo bicíclico a menos que se indique otra cosa.

45 Un compuesto de la invención puede aparecer en forma de uno cualquiera de sus isómeros, siendo todos ellos objetos de la invención. Ciertos compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en formas ópticamente activas. Asimismo, los compuestos de la invención pueden tener grupos alquenilo, y por lo tanto pueden existir como isómeros geométricos. Todos estos isómeros así como sus mezclas están dentro del ámbito de la presente invención. Si se desea un isómero particular, puede prepararse por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Realizaciones preferidas de la invención

50 Preferentemente, X₁ y X₂ son los dos C. También se prefiere un compuesto de la invención en el que X₁ es N.

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

55 Preferentemente, cada uno de los grupos R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -Salquilo C₁-C₃, -Shaloalquilo C₁-C₃ y halo. Más preferentemente, los grupos R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, CF₃, OCF₃ y SCF₃.

60 Un grupo R³ preferido se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ y halo. Se prefiere más un grupo R³ seleccionado entre el grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, CF₃, OCF₃ y SCF₃. Más preferentemente, R³ es hidrógeno o está ausente.

65 Preferentemente, R^{4b} se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃ y metilciclopropilo. Más preferentemente, R^{4b} es CF₃, isopropilo o ciclopropilo.

65 Preferentemente, cada uno de R⁵ y R^{5a} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo y etilo. Más preferentemente, R⁵ y R^{5a} son los dos hidrógeno.

ES 2 340 221 T3

Un grupo R⁶ preferido se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₃, alquenilo C₂-C₃, hidroxi, -NO₂ y -Oalquilo C₁-C₂. Más preferentemente, R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halo, metilo y metoxi. Más preferentemente, R⁶ es hidrógeno, cloro o metilo.

5 L₁ preferido

L₁ se selecciona preferentemente entre el grupo constituido por un enlace, CH=CH, etinilo, -CH₂S-, -C(CH₃)₂S-, -CH(CH₂CH₃)S-, -CH(CH₃)S-, -CH(CH₃)CH₂S-, -CH(CH₃)CH₂O-, -C(CH₃)₂O-, -CH(CH₃)O-, -CH(CH₂CH₃)O-, -N(R^c)(CH₂)_m- y -(CH₂)_m-N(R^c)- en el que R^c es hidrógeno o alquilo C₁-C₃, m es 1, 2 ó 3. Más preferentemente, L₁ es un enlace, CH=CH, -N(CH₃)CH₂, -N(CH₃)CH₂CH₂ o -N(CH₃)CH₂CH₂CH₂- . Más particularmente, el L₁ preferido es un enlace, -N(CH₃)CH₂ o -N(CH₃)CH₂. Los más preferentemente, L₁ es -N(CH₃)CH₂ o -N(CH₃)CH₂CH₂.

10 Un grupo Ar¹ preferido se selecciona entre el grupo constituido por indolilo, indazolilo, tienilo, benzotienilo, benzoisotiazolilo, fenilo, piridinilo, pirrolilo, tiazolilo y furanilo opcionalmente sustituidos. Más preferentemente, Ar¹ es selección entre el grupo constituido por benzotienilo, indolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo y fenilo opcionalmente sustituidos. Un Ar¹ particularmente preferido es fenilo, indolilo, benzotienilo o benzoisotiazolilo. Preferentemente, Ar¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.

20 Un sustituyente R⁷ preferido es COOH o CONHR¹¹. Más preferentemente, R⁷ es COOH o CONH₂, -CONHCH₃ o CONHC₂H₅. Más preferentemente R⁷ es COOH.

R¹⁰ es preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

25 R¹¹ es preferentemente alquilo C₁-C₃.

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

30 p es 0 ó 1;

X₁ y X₂ son los dos C, o X₁ es N y X₂ es C;

35 R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, CF₃, SCF₃, OCF₃,

R³ es hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo C₁-C₃, CF₃, SCF₃ u OCF₃;

R^{4b} es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

40 cada uno de R⁵ y R^{5a} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁-C₃;

el grupo Ar¹ es fenilo, indolilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo, naftilo, tiazolilo, furanilo, pirazolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo y benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₂ y haloalquilo C₁-C₃;

45 R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo o cloro;

L₁ es un enlace, etenilo, -CH(CH₃)-S-, C(CH₃)₂-S-, -CH₂O-, -CH₂CH₂O-, -CH(CH₃)-O-, -CH(CH₃)CH₂-O-, -CH(CH₂CH₃)-O-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂NH-, -N(R^c)CH₂-, N(R^c)CH₂CH₂-, o N(R^c)CH₂CH₂CH₂-; en los que R^c es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, bencílo o -CH₂CH₂-O-CH₂-;

50 R⁷ es COOH, -CH₂COOH, -CH(CH₃)COOH, -ciclopropilCOOH, -C(CH₃)₂COOH, CONH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)NHCH₂CH₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₂; y

55 R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₂.

También se prefiere un compuesto de la invención en el que X₁ y X₂ son los dos C; p es 0; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por cloro, fluoro, trifluorometilo, tio trifluorometilo y trifluorometoxi; R³ es hidrógeno; R^{4b} es trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; R⁵ y R^{5a} son los dos hidrógeno; L₁ es etenilo, acetilo, -N(CH₃)CH₂- o -N(CH₃)CH₂CH₂-; R⁶ es hidrógeno, metilo, cloro o bromo; Ar¹ es fenilo, indolilo, benzotienilo o benzoisotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y ciclopropoxi; y R⁷ es COOH.

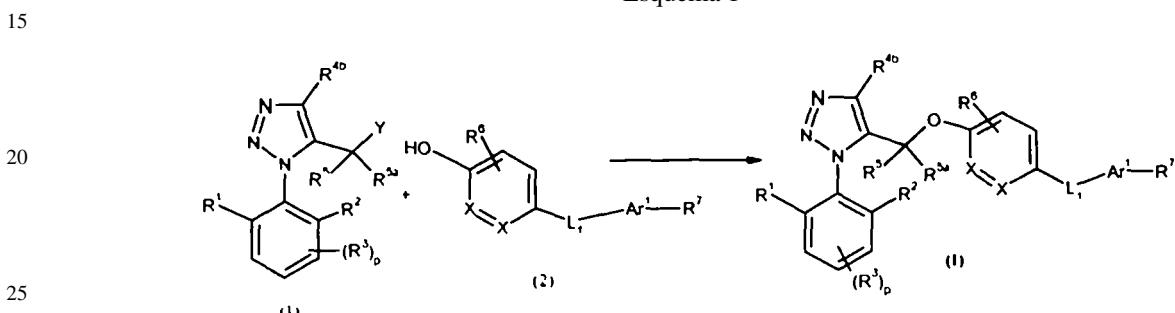
65 También se prefiere un compuesto de la invención en el que X₁ y X₂ son los dos C; p es 0; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por cloro, fluoro, trifluorometilo, tio trifluorometilo y trifluorometoxi;

ES 2 340 221 T3

También se prefiere un compuesto de la invención en el que X_1 y X_2 son los dos C; p es 1; R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por cloro, fluoro, trifluorometilo, tiotrifluorometilo y trifluorometoxi; R^3 es hidrógeno; R^{4b} es trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; L_1 es etenilo, $-N(CH_3)CH_2-$ o $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 y R^{5a} son los dos hidrógeno; R^6 es hidrógeno, metilo, etilo o cloro; Ar^1 es fenilo, tienilo, pirrolilo, furanilo o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y ciclopropoxi; y R^7 es COOH.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica y los que se describen a continuación. Los productos de cada etapa del siguiente Esquema pueden recuperarse por procedimientos convencionales incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización y similares. En el siguiente esquema, todos los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente y los reactivos adecuados son bien conocidos y apreciados en la técnica.

Esquema 1



El Esquema 1 representa la reacción de un compuesto apropiado de fórmula (1) con un compuesto apropiado de fórmula (2) para dar un compuesto de fórmula (I). La reacción del Esquema 1 puede realizarse mediante al menos dos variantes que se analizan a continuación.

En la primera variante, un compuesto apropiado de fórmula (1) es uno en el que R^1 , R^2 , R^3 , p , R^{4b} , R^5 y R^{5a} se han definido para la fórmula I, e Y es -OH y un compuesto apropiado de fórmula (2) es uno en el que R^6 , R^7 , cada X , L_1 y Ar^1 son como se han definido en la fórmula (I) o un grupo que da lugar a R^7 como se ha definido en la fórmula (I), por ejemplo, por formación de un éster, amida, sulfonamida o ácido.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (2) en una reacción de Mitsunobu usando un reactivo de diazo adecuado, tal como DEAD o ADDP, y similares, y un reactivo de fosfina adecuado tal como trifenilfosfina o tributilfosfina, y similares. Estas reacciones se realizan en un disolvente adecuado, tal como tolueno, tetrahidrofurano y similares. En general, las reacciones se realizan a temperaturas de aproximadamente 0°C a 50°C. La estequiometría típica para esta reacción, basándose en el compuesto de fórmula (1), es de aproximadamente 1 a 2 equivalentes de un compuesto de formula (2) y de aproximadamente 1 a 2 equivalentes de cada uno de los reactivos de diazo y fosfina.

45 En la segunda variante, un compuesto apropiado de fórmula (1) es uno en el que R^1 , R^2 , R^3 , p , R^{4b} , R^5 y R^{5a} se han definido para la invención e Y es un grupo saliente y un compuesto apropiado de fórmula (2) es como se ha definido anteriormente. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen haluros, particularmente cloro, bromo y yodo; y ésteres de sulfonato, tales como brosilo, tosilo, metanosulfonilo y triflurometanosulfonilo.

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

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

Como se apreciará fácilmente, los compuestos de fórmula (1) y (2) pueden prepararse fácilmente por procedimientos que son bien conocidos y están bien establecidos en la técnica, incluyendo métodos y procedimientos similares a los descritos en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (1) se preparan por la reacción de fenil azida opcionalmente sustituida con un éster de acetileno seguido de reducción o un hidroxi acetileno protegido y opcionalmente conversión en un grupo saliente y los compuestos de fórmula (2) se preparan por formación de enlaces carbono-carbono, aminación reductora, reacción de acoplamiento, etc. Además, se reconoce que las etapas requeridas para preparar un compuesto de fórmula (2) pueden realizarse en cualquier orden, incluyendo después de la reacción

ES 2 340 221 T3

de un compuesto parcial de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (1), de tal forma que la última formación de enlaces carbono-carbono, aminación reductora, reacción de acoplamiento, etc que se realice proporcione un compuesto de fórmula I. Como se entenderá fácilmente, las etapas para preparar los compuestos de fórmula I dependen del compuesto particular que se sintetice, del compuesto de partida y de la labilidad relativa de los restos sustituidos. También 5 se incluyen diversas etapas de protección y desprotección que pueden requerirse o ser beneficiosas para realizar las reacciones anteriores. La selección y el uso de grupos protectores adecuados son bien conocidos y apreciados en la técnica (véase, por ejemplo, Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

La presente invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos y preparaciones. Estos ejemplos y 10 preparaciones son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar la invención de ningún modo. Las expresiones usadas en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales a menos que se indique otra cosa. Todas las cromatografías se realizan usando gel de sílice, a menos que se indique otra cosa.

Ensayo

15 Los protocolos de ensayo y resultados siguientes demuestran la utilidad, la eficacia *in vitro* e *in vivo* de los compuestos y/o procedimientos de la presente invención y se proporcionan con el fin de ilustrar y sin pretender que sean limitantes de ningún modo.

20 Las siguientes abreviaturas usadas en el presente documento se definen de la forma siguiente. "LDL" es: Lipoproteína de Baja Densidad; "HDL" es Lipoproteína de Alta Densidad; "VLDL" es Lipoproteína de Muy Baja Densidad; "LDLR-/-" es deficiente en receptor de Lipoproteína de Baja Densidad; "DMEM" es Medio de Eagle Modificado por Dulbecco; "GAPDH" es gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa; "NaCMC" es carboximetilcelulosa sódica; "SLS" es laurilsulfato sódico; "FPLC" es cromatografía líquida rápida de proteínas; "PBS" es solución salina tamponada con 25 fosfato; "VLDL-C" es Colesterol en Lipoproteínas de Muy Baja Densidad; "HDL-C" es "Colesterol en Lipoproteínas de Alta Densidad".

Ensayo de ADNr para ARNm de SHP

30 El FXR es un regulador de la transcripción directo clave del gen del Compañero Heterodimérico Pequeño (SHP), número de acceso NM_021969, un miembro atípico de la familia de los receptores nucleares que carece de un dominio de unión a ADN. El SHP interacciona con varios miembros convencionales y huérfanos de la superfamilia de los receptores nucleares, incluyendo receptores retinoides y el receptor de la hormona tiroidea. El SHP inhibe el potencial 35 de transactivación de los miembros de la superfamilia con los que interacciona. Se ha descubierto que tanto el FXR como el SHP controlan genes implicados en el hígado en el catabolismo del colesterol, la síntesis de triglicéridos y el transporte de ácidos biliares. Puesto que el FXR transactiva directamente la transcripción del gen SHP, el procedimiento de ADN ramificado (ADNr) de SHP cuantifica la activación de FXR por ligandos. Por lo tanto, una expresión aumentada de ARNm de SHP, según se determina por aumento de la señal de ADNr, significa acoplamiento de FXR por un agonista.

40 Sembrar células Huh7 de hepatocarcinoma humano cultivadas en DMEM:F12 con suero bovino fetal al 10% y en placa de 96 pocillos a la densidad de 1×10^5 /pocillo. Después de una incubación de una noche, tratar las células con los compuestos de ensayo a diversas concentraciones durante 24 horas. Realizar el ensayo de ADNr de acuerdo con el protocolo del fabricante (Panomics, Fremont, CA) para el Kit de Gran Volumen QuantiGene®. Despues de exponer las 45 células a un compuesto de la invención, lisar las células con tampón de lisis QuantiGene® que contiene los oligonucleótidos de ARNm de SHP descritos a continuación. Pueden diseñarse y sintetizarse reactivos oligonucleotídicos de ARNr apropiados (prolongadores de cadena de captura (CE), prolongadores de cadena marcadores (LE) y bloqueantes (BL) para detectar ARNm de SHP humano por Panomics (Fremont, CA).

50 Incubar el tampón de lisis durante 15 minutos a 37°C, después transferir 100 µl del lisado de cada pocillo a los pocillos correspondientes de la placa de captura. Incubar la placa de captura durante una noche a 53°C. Lavar la placa de captura dos veces con tampón de lavado QuantiGene®, seguido de la adición de reactivo de trabajo de amplificación QuantiGene® 100 µl/pocillo. Incubar la placa durante 60 minutos a 46°C, seguido de dos lavados. Marcar el ARNm a medir por adición de 100 µl de tampón de trabajo de sonda marcadora QuantiGene®, después 55 incubar durante 60 minutos a 46°C. Lavar la placa de captura dos veces y añadir sustrato QuantiGene® 100 µl/pocillo más reactivo potenciador QuantiGene®. Incubar las placas a 37°C durante hasta 30 minutos y después leer en un luminómetro (Packard Fusion Alpha, detección de 1 segundo) para detectar la señal luminiscente. Calcular los valores de CE₅₀, es decir, de respuesta eficaz respecto a la respuesta máxima. Los compuestos ejemplificados son eficaces como moduladores de FXR basándose en el ensayo anterior a una CE₅₀ de 2 µM o menos. Por ejemplo, el compuesto 60 del ejemplo 42 presenta una CE₅₀ de activación del gen SHP de aproximadamente 370 nM.

Modulación de lípidos en suero LDLR-/-

65 Aclimatar a los animales durante dos semanas antes del inicio de estudio. Alojar a los ratones individualmente en jaulas de policarbonato con tapas con filtro y mantener los ratones en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas (las luces se encienden a las 6:00 AM) a 21°C. Proporcionar agua desionizada *ad libitum* y mantenerlos durante dos semanas con la "dieta occidental" TD 88137 Diet (grasa 42%, colesterol 0,15%, Harlan Teklad) *ad libitum*. Optimizar grupos de cinco ratones LDLR-/- macho de diez semanas de edad basándose en los niveles de triglicéridos y colesterol

ES 2 340 221 T3

en suero. Dosificar a los grupos una vez al día por sonda oral con diversas dosis del compuesto de ensayo disuelto en EtOH al 5%/Solutol al 5% en NaCMC (1%), SLS (0,5%), antiespumante (0,05%), Povidona (0,085%) durante siete días. Al final del periodo de dosificación de siete días, recoger sangre por punción cardiaca después de la asfixia en una cámara de CO₂. Medir los triglicéridos, la glucosa y el colesterol total en suero usando instrumentos y reactivos de química clínica convencionales [instrumento Hitachi 912 con kits reactivos (Roche, Indianápolis, IN)]. Ensayar muestras de suero combinadas mediante análisis de FPLC para determinar los valores de las fracciones de colesterol en lipoproteínas (VLDL, LDL, HDL) por separación en una columna de exclusión por tamaño con determinación del colesterol en línea. Las lipoproteínas se separaron mediante cromatografía líquida rápida de proteínas y el colesterol se cuantificó con un sistema de detección en línea. En resumen, se aplicaron muestras de plasma de 35 µl/muestra combinada de 50 µl a una columna de exclusión por tamaño Superose 6 HR 10/30 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) y se eluyeron con PBS, pH 7,4 (diluido 1:10), que contenía EDTA 5 mM, a 0,5 ml/min. El reactivo de colesterol de Roche Diagnostics (Indianápolis, IN) a 0,16 ml/min se mezcló con el efluente de la columna a través de una conexión en T; la mezcla se pasó después a través de un reactor de tubo soldado de 15 m x 0,5 mm (Aura Industries, Nueva York, NY) sumergido en un baño de agua a 37°C. El producto coloreado producido en presencia de colesterol se controló en la corriente de flujo a 505 nm, y el voltaje análogo del monitor se convirtió en una señal digital para su recogida y análisis. El cambio en el voltaje correspondiente al cambio en la concentración de colesterol se representó frente al tiempo y el área bajo la curva correspondiente a la elución de VLDL-C y HDL-C se calculó usando el programa informático Turbochrome (versión 4.12F12) de PerkinElmer (Norwalk, CT).

En este ensayo, los compuestos ensayados de la invención reducen el colesterol total hasta el 84% y los triglicéridos hasta el 86% cuando se dosifican a 10 mg/kg. Más específicamente, el compuesto del Ejemplo 13 disminuye el colesterol total el 60% y los triglicéridos el 63% cuando se dosifica a 10 mg/kg.

La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención se determinará, por supuesto, mediante las circunstancias particulares que rodean al caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado de salud del paciente y la afección patológica que se trate. Una dosis diaria típica contendrá un nivel de dosificación no tóxico de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg/día de un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por una diversidad de vías, incluyendo por vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Estos compuestos se formulan preferentemente antes de la administración, cuya selección la decidirá el médico adjunto. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente la forma y la vía de administración apropiadas dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, del trastorno o afección que se trate, de la fase del trastorno o afección y otras circunstancias pertinentes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Publishing Co. (1990)). Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adaptarse para estas diversas vías y pueden administrarse al paciente, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, sellos, papelinas, grageas, obleas, elixires, pomadas, parches transdérmicos, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones y suspensiones. Los ingredientes activos totales en dicha composición comprenden del 0,1% al 99,9% en peso de la formulación.

Los compuestos de la invención pueden formularse como elixires o soluciones para una administración oral conveniente o como soluciones apropiadas para administración parenteral, por ejemplo, por las vías intramuscular, subcutánea o intravenosa. Además, los compuestos pueden formularse como formas farmacéuticas de liberación sostenida y similares. Las formulaciones pueden constituirse de modo que liberen el ingrediente activo solamente o preferentemente en una localización fisiológica particular, posiblemente durante un periodo de tiempo. Los recubrimientos, envueltas y matrices protectoras pueden prepararse, por ejemplo, a partir de sustancias poliméricas o ceras.

Preparaciones y ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

Las siguientes abreviaturas usadas en el presente documento se definen de acuerdo con Aldrichimica Acta, Vol 17, Nº 1, 1984. Otras abreviaturas se definen como sigue. "MeOH" es metanol; "EtOH" es etanol; "EtOAc" es acetato de etilo; "Et₂O" es éter dietílico; "hex" es hexano; "DCE" es dicloroetano; "TMSCHN₂" es (trimetilsilil)diazometano; "ADDP" es 1,1-(Azodicarbonil)dipiperidina; "dppf" es difenilfosfinoferrocenio; "dba" es dibencilidinoacetona; "THF" es tetrahidrofurano; "TBAF" es fluoruro de tetrabutilamonio; "OAc" es acetato; y "DCE" es dicloroetano. Todos los compuestos se nombran usando ChemDraw Ultra 7.0 disponible en CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA.

60

65

Preparaciones

Preparación 1

5 *2-Azido-1,3-dicloro-benceno*

Procedimiento 1

A una solución a 0°C de 2,6-dicloroanilina (2,00 g) en acetato de etilo (40 ml) se le añade ácido clorhídrico concentrado (12 ml). La reacción se agita durante 10 min. A esta solución se le añade una solución de nitrito sódico (2,55 g) en agua (7,5 ml) durante 3 min. Después de que se complete la adición, la reacción se agita durante 30 min más. Se añade una solución de azida sódica (2,41 g) en agua (8 ml) durante 5 min. Después de 30 min, se añade tampón pH 7 (50 ml) y la reacción se transfiere a un embudo de decantación. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, dando el compuesto del título (2,11 g). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,3-7,27 (d, 2H), 7,07-7,02 (t, 1H).

Procedimiento 2

20 Una solución de 2,6-dicloroanilina (100 g, 617 mmol) en MTBE (1 l) se añade mediante un embudo de adición durante 30 minutos a cloruro de hidrógeno disponible en el mercado (600 ml). La suspensión de color blanco se agita durante 15 minutos y se enfriá a 0°C. Se añade gota a gota una solución de nitrito sódico (42,5 g, 617 mmol) en agua (150 ml) mediante un embudo de adición. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, se añade una solución de azida sódica (40,1 g, 617 mmol) en agua (150 ml). Después de que se complete la adición (45 minutos), la mezcla se agita a 5-10°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se basifica (pH 12) con NaOH ac. al 50% y se agita durante 30 minutos más. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae tres veces con MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran. A la fase orgánica se le añade tolueno (1 l) y la solución se concentra a presión reducida hasta alcanzar un volumen de 760 ml, produciendo el compuesto del título (115 g, conversión del 100%, solución 0,8 M) en forma de una solución en tolueno. EN/EM m/e 188 (M+1).

25 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de 2-azido-1,3-dicloro-benceno a través del procedimiento 1 usando el material de partida apropiado. Preparación 1A: *2-Azido-1-cloro-3-fluorobenceno*; Preparación 1B: *1-Azido-2-trifluorometoxi-benceno*; Preparación 1C: *1-Azido-2-trifluorometil-benceno*.

30 Preparación 2

2-Azidometil-1,3-dicloro-benceno

40 A una solución de bromuro de 2,6-diclorobencilo (0,50 g) en dimetilformamida (5 ml) se le añade azida sódica (0,41 g). La reacción se calienta a 55°C durante una noche. La solución resultante se enfriá a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título (0,37 g). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,40 (d, 2H), 7,30-7,25 (t, 1H), 4,73 (s, 2H).

45

Preparación 3

Éster etílico del ácido 4-metil-pent-2-inoico

50 A una solución del isopropil alquino (6,32 g), enfriada en un baño de hielo seco/acetona, en tetrahidrofurano (200 ml) se le añade una solución 1,6 M de N-butil litio (63,8 ml). Después de 1 h, se añade cloroformiato de etilo (9,33 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 1,5 h más. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se inactiva con una solución saturada de cloruro de amonio. La reacción se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, dando el compuesto del título (11,5 g). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,75 (s, 3H), 2,8-2,65 (m, 1H), 1,25-1,23 (d, 6H).

60 El siguiente compuesto se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de éster etílico del ácido 4-metil-pent-2-inoico usando el material de partida apropiado.

Preparación 3A: *Éster metílico del ácido ciclopripil-propinoico*.

65

ES 2 340 221 T3

Preparación 4

Éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Una solución de 2-azido-1,3-dicloro-benceno (1,0 g) y éster etílico del ácido 4-metil-pent-2-inoico (1,8 g) en tolueno (5 ml) se calienta a 120°C durante una noche. Se observan dos regiosómeros en un intervalo de 1:1 a 3:1 en favor del producto deseado. La reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 4,22 (c, 2H), 3,64 (m, 1H), 1,46 (d, 6H), 1,15 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se preparan por procedimientos similares a los descritos en la preparación de éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico usando el material de partida apropiado. Preparación 4A: *Éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*; Preparación 4B: *Éster metílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*; Preparación 4C: *Éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*; Preparación 4D: *Éster etílico del ácido 5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*; Preparación 4E: *Éster etílico del ácido 5-isopropil-3-(2-trifluorometil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*; Preparación 4F: *Éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico*; Preparación 4G: *Éster etílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico* (64%), EN/EM m/e 342,0 ($M+1$).

Preparación 5

[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopronil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol

A una solución a 0°C de éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,88 g) en THF (25 ml) se le añade DIBAL 1 M en tolueno (38 ml). La reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Después de que se complete, la mezcla de reacción se inactiva lentamente con agua y se acidifica con HCl 1 N. La solución resultante se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, dando el compuesto del título (2,26 g). EN/EM (m/e) 284 ($M+0$), 286 ($M+2$); p.f.: 154-155°C.

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol usando el material de partida apropiado.

Preparación 5A: *[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol*, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (m, 3H), 4,57 (s, 2H), 2,48 (s, 3H); Preparación 5B: *[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol*, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,60 (c, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,45 (d, 6H); Preparación 5C: *[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol*, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 1,41 (d, 6H); Preparación 5D: *[5-Isopropil-3-(2-trifluorometil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol*, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,87 (d, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,19 (m, 1H), 1,43 (d, 6H); Preparación 5E: *[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol*, EN/EM (m/e): 284,0 ($M+0$), 286,0 ($M+2$); Preparación 5F: *[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol*, EN/EM m/e 300,0 ($M+1$).

Preparación 6

5-Clorometil-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol

A una solución de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (0,100 g) en diclorometano (2 ml) y tetracloruro de carbono (2 ml) se le añade trifenil fosfina (0,275 g). Después de que se complete, la reacción se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano para ayudar en la solubilidad de la carga y se purifica por cromatografía de filtro eluyendo con acetato de etilo al 10% en tolueno, dando el producto deseado (0,091 g, 86%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,54 (d, 2H), 7,52-7,50 (t, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,24-3,21 (m, 1H), 1,51-1,49 (d, 6H).

Preparación 7

3-(2,6-Dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carbaldehído

Etapa A

Una solución de 2-azido-1,3-dicloro-benceno (4,00 g, 1 equiv.) y 3-trimetilsilanil-prop-2-in-1-ol (6,29 ml, 2 equiv.) en tolueno (10 ml) se calienta a 120°C durante 23 h. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se diluye con 100 ml de cloruro de metileno. La solución se adsorbe sobre tierra de diatomeas y se purifica por

ES 2 340 221 T3

cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 85:15 a 20:80), dando [3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (2,30 g, 44%) en forma de un sólido de color blanquecino.

Etapa B

A una solución de [3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (1,87 g, 1 equiv.) en cloruro de metileno (110 ml) se le añade oxidante de Dess-Martin (4,20 g, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción es incompleta tal como se demuestra mediante análisis por TLC. La mezcla de reacción se trata con oxidante de Dess-Martin (1,20 g). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 h más. La mezcla de reacción se trata con 80 ml de hidróxido sódico 1,5 N y 40 ml de éter dietílico. La solución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente durante diez minutos. La mezcla de reacción se diluye con 120 ml de agua y se extrae tres veces con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se filtran a través de un lecho de gel de sílice eluyendo con cloroformo/acetato de etilo (3:1, 200 ml). El filtrado se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título (1,76 g, 94%) en forma de un sólido de color blanco.

Preparación 8

3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil éster del ácido metanosulfónico

A una solución de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (0,100 g) en diclorometano (2 ml) se le añade Et₃N (0,25 ml) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,075 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluye con acetato de etilo (20 ml) y se lava con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a presión reducida, dando el compuesto del título (101 mg). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40-7,60 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,85 (s, 3H) y 1,40-1,50 (d, 6H).

Preparación 9

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

A una solución de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (300 mg, 1,05 mmol) en tolueno (4 ml) se le añaden 4-bromo-3-metil-fenol (196 mg, 1,05 mmol) y tri-n-butilfosfina (394 µl, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se enfriá a 0°C. A la mezcla de reacción se le añade 1,1'-(azocarbonil)-dipiperidina (399 mg, 1,58 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se chromatografía eluyendo con EtOAc del 10% al 20%/hexanos, produciendo el compuesto del título (324 mg, 68%). CL-EN/EM m/e 455,7 (M+1).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de 5-(4-Bromo-3-metil-fenoximetil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol usando el material de partida apropiado. Preparación 9A: 1-(2,6-Dicloro-fenil)-5-(4-yodo-fenoximetil)-4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol, CL-EN/EM m/e 488,0 (M+1), RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,5 (m, 5H), 6,5 (d, 2H), 4,9 (s, 2H), 3,2 (p, 1H), 1,4 (d, 6H); Preparación 9B: 1-{4-[3-(2,6-Diclorofenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etanona, CL-EN/EM m/e 418,0 (M+1); Preparación 9C, 1-{4-[3-(2-Cloro-6-fluoro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etanona, CL-EN/EM m/e 402,0 (M+1); Preparación 9D, 2-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propan-2-ol; Preparación 9E, Éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico, EN/EM m/e 590,8 (M+1).

Preparación 10

1-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etanol

A una solución a 0°C de 1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etano (314 mg, 0,751 mmol) en THF/MeOH (6 ml/l ml) se le añade borohidruro sódico (116 mg, 3,04 mmol). La reacción se calienta a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentra y el residuo se reparte entre EtOAc (100 ml) y HCl 1 N (20 ml). La fase acuosa se extrae con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por chromatografía (40 g de SiO₂,EtOAc del 20% al 40%/Hexanos), produciendo el compuesto del título (298 mg, 94%). CL-EN/EM m/e 419,7 (M+1).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de 1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etanol usando el material de partida apropiado. Preparación 10A: 1-{4-[3-(2-Cloro-6-fluorofenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etanol.

ES 2 340 221 T3

Preparación 11

2-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propan-2-ol

- 5 A una solución a -78°C de 1-[4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-etanona (500 mg, 1,19 mmol) en THF (12 ml) se le añade gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,0 ml, 5,98 mmol, 3,0 M en THF). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 4 h, la reacción se enfriá a 0°C, se interrumpe con NH₄Cl y se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se reparte entre Et₂O y HCl 1 N. La fase acuosa se extrae con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran, se concentran y se cromatografían eluyendo con EtOAc del 0% al 10 30%/Hexano, produciendo el compuesto del título (414 mg, 80%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,46 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,89 (s, 2H), 3,20 (sept., 1H, J = 6,6 Hz), 2,04 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,45 (d, 6H, J = 6,6 Hz).
- 15 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de 2-[4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propan-2-ol usando el material de partida apropiado. Preparación 11A: *2-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propan-2-ol*, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 9,2, 7,0 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,90 (s, 2H), 3,19 (sept., 1H, J = 7,0 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,44 (d, 6H, J = 7,0 Hz); Preparación 11B: *2-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil]-propan-2-ol*, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 9,2, 6,6 Hz), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,89 (s, 2H), 3,21 (sept., 1H, J = 7,0 Hz), 2,04 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,45 (d, 6H, J = 7,0 Hz).

25 Preparación 12

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

- Una mezcla de triciclohexilfosfina (525 mg, 1,87 mmol), bis(dibencilidino)acetona paladio (460 mg, 0,801 mmol) y dioxano (200 ml) se agita a temperatura ambiente durante media hora. Se añaden 4-bromo-3-metil-fenol (5,00 g, 26,7 mmol), pinacolborano (7,45 g, 40,1 mmol) y acetato potásico (3,93 g, 40,1 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 20 horas y se enfriá a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con éter. Las fracciones de éter combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄) y se evaporan. El residuo se purifica usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH del 0 al 2%/CH₂Cl₂, 35 produciendo g el compuesto del título (1,6 g, 47%). Se proporcionan 2,76 g más del compuesto del título por una segunda purificación de fracciones impuras por cromatografía ultrarrápida, produciendo un total de 4,36 g (70%) del compuesto del título. EN/EM m/e 233,3 (M-1).

40 Preparación 13

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

- A una solución de ácido 6-bromoindol-3-carboxílico (960 mg, 4,00 mmol) en metanol (9,5 ml) se le añade (trimesilil)diazometano (solución 2,0 M en hexanos, aprox. 9 ml) durante dos minutos a temperatura ambiente. La mezcla de color amarillo se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve de nuevo en metanol y se concentra a presión reducida. Este procedimiento se repite varias veces, dando el compuesto del título en forma de un sólido (100%). EN/EM m/e 256,0 (M+2).

- 50 El siguiente compuesto se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico usando el material de partida apropiado. Preparación 13A: *Éster metílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*, RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 3,92 (s, 3H);

55

Preparación 14

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

- 60 A una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-1H-indol-3-carboxílico (100 mg, 0,394 mmol) y carbonato potásico (163 mg, 1,18 mmol) en DMF se le añade yodometano (30 μ l, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1,5 horas. Se añade más cantidad de yodometano (10 μ l) y la reacción se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se filtra. El filtrado se concentra a alto vacío, se diluye con acetato de etilo y se concentra, dando 105 mg (99%) del compuesto del título. EN/EM m/e 270,0 (M+2).

ES 2 340 221 T3

El siguiente compuesto se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, usando el material de partida apropiado. Preparación 14A: *Éster metílico del ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico*, RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 4,64-4,33 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,52 (d, 6 H).

5

Preparación 15

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

Una mezcla de 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol (105 mg, 0,448 mmol), éster metílico del ácido (6-bromo-1H-indol-3-il)-acético (100 mg, 0,373 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,021 mmol), DMF (1,2 ml), etanol (0,6 ml) y carbonato potásico acuoso 2 M (0,6 ml) se calienta a 80°C durante 6 horas. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se diluye con agua y se acidifica con HCl 1 N. La solución resultante se extrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía radial eluyendo con CH_2Cl_2 . Se realiza una segunda purificación de fracciones impuras por cromatografía radial eluyendo con MeOH al 2%- CH_2Cl_2 , proporcionando (78 mg, 74%) del compuesto del título. CL-EN/EM m/e 296,0 (M+1). Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico usando el material de partida apropiado.

15 Preparación 15A: *Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico*; Preparación 15B: *Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*, utilizando una mezcla 7:3 de éster metílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico y éster metílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico, EN/EM m/e 297,0 (M-1); Preparación 15C: *Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*, EN/EM m/e 297,3 (M-1); Preparación 15E: *Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico*, EN/EM m/e 322,2 (M-1); Preparación 15D: *Éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico*, EN/EM m/e 297,3 (M-1).

30

Preparación 16

2- y 3-Acetyl-6-bromobenzotiofeno

35

A una solución de 6-bromobenzotiofeno (20 g, 93,8 mmol) y cloruro de acetilo (8,84 g, 112,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (120 ml) se le añade gota a gota a temperatura ambiente tetracloruro de estaño (1 M en diclorometano, 112,6 mmol, 112,6 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se complete la adición, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vierte en un baño de hielo/agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se evapora a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla 6:1 de hexano/EtOAc como eluyente. El compuesto del título (12 g, 50%) se obtiene en forma de una mezcla 7:3 de los dos isómeros: 3-acetyl-6-bromobenzotiofeno y 2-acetyl-6-bromobenzotiofeno. EN/EM m/e 256 (M+2).

45

Preparación 17

Ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico y Ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico

50

A una solución a 0°C de hidróxido sódico (13,64 g, 341 mmol) en agua (94 ml) se le añade lentamente bromo (21,92 g, 137,18 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añade gota a gota una solución de la mezcla de 3-acetyl-6-bromobenzotiofeno y 2-acetyl-6-bromobenzotiofeno (10,00 g, 39,19 mmol) en dioxano (75 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade una solución de NaHSO_3 (al 40%, 50 ml) seguido de HCl (10 ml), dando un sólido de color naranja. El sólido se retira por filtración y se lava con agua seguido de hexanos, dando 7 g (70%) de la mezcla de los dos ácidos: ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico y ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico en una proporción 7:3. EN/EM m/e 258 (M+2).

55

Preparación 18

Éster metílico del ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico y Éster metílico del ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico

60

Una solución de la mezcla de ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico, ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico (6,5 g, 25,28 mmol) y ácido sulfúrico (4,65 g, 47,43 mmol) en MeOH (100 ml) se calienta a 65°C durante una noche. Se observa un sólido de color pardo claro. La solución se enfriá a temperatura ambiente y el sólido formado se retira

ES 2 340 221 T3

por filtración y se lava con MeOH, dando 5,6 g (83%) de la mezcla de: éster metílico del ácido 6-bromobenzotiofeno-3-carboxílico y éster metílico del ácido 6-bromobenzotiofeno-2-carboxílico en una proporción 7:3. EN/EM m/e 272 (M+2).

5

Preparación 19

Éster metílico del ácido 2'-bromo-4'-hidroxi-bifenil-4-carboxílico

10

Etapa A

15

A éster metílico del ácido 4'-metoxi-2'-nitro-bifenil-4-carboxílico (4,00 g) suspendido en etanol (150 ml) y acetato de etilo (150 ml) se le añade paladio al 5% sobre carbono (0,300 g). La mezcla de reacción se pone en una atmósfera de hidrógeno (344,74 kPa (50 psi)) y se agita en un aparato Parr. Después de 18 h, la mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno y se filtra a través de un lecho de gel de sílice, eluyendo con 700 ml de acetato de etilo y 600 ml de cloruro de metileno. El filtrado se evapora, dando éster metílico del ácido 2'-amino-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (3,52 g, >99%) en forma de un sólido de color blanco.

20

Etapa B

25

A una solución de nitrito sódico (1,40 g) en dimetilsulfóxido (50 ml) se le añade éster metílico del ácido 2'-amino-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (2,61 g). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se trata con una solución de 4,7 ml de ácido bromhídrico (al 48%) en 50 ml dimetilsulfóxido. La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluye con una solución de 20,0 g carbonato potásico disuelta en 400 ml de agua. El producto se extrae cinco veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se cromatografía eluyendo con hexanos/acetato de etilo (de 99:1 a 86:14), dando éster metílico del ácido 2'-bromo-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (1,00 g, 31%) en forma de un sólido de color blanco.

30

Etapa C

35

A una solución a 0°C de éster metílico del ácido 2'-bromo-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (0,200 g) en cloruro de metileno (5 ml) se le añade tribromuro de boro (0,176 ml). La mezcla de reacción se mantiene a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactiva lentamente con 50 ml de metanol, se diluye con 150 ml de ácido clorhídrico 2 N y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida, dando el compuesto del título (0,180 g, 94%).

40

Preparación 20

Éster metílico del ácido 4'-hidroxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico

45

A una solución de 4-bromo-3-metil fenol (0,300 g, 1 equiv.) en DMF (5 ml) se le añaden 4-metil éster del ácido fenil borónico (0,58 g, 2 equiv.), dppf (0,27 g, 0,3 equiv.), acetato de paladio (0,036 g, 0,1 equiv.) y carbonato de cesio (1,04 g, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calienta a 75°C durante 1 h. La reacción se enfriá a temperatura ambiente y se diluye con agua. La solución resultante se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 3% en tolueno, dando el producto deseado (0,224 g, 58%). EN/EM m/e 241,3 (M-1).

50

La siguiente lista se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 4'-hidroxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico usando el material de partida apropiado.

55

Preparación 20A: *Éster metílico del ácido 4'-hidroxi-3'-metil-bifenil-4-carboxílico*;

Preparación 20B: *Éster metílico del ácido 2'-cloro-4'-hidroxi-bifenil-4-carboxílico*;

60

Preparación 20C: *Éster metílico del ácido 2'-fluoro-4'-hidroxi-bifenil-4-carboxílico*;

Preparación 20D: *Éster metílico del ácido 4'-hidroxi-2'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico*;

65

Preparación 20E: *Éster metílico del ácido 4'-hidroxi-2'-nitro-bifenil-4-carboxílico*;

ES 2 340 221 T3

Preparación 21

2-(4-Metoxi-fenil)-benzo[b]tiofen-6-il éster del ácido trifluorometanosulfónico

5 A una solución de 2-(4-metoxi-fenil)-benzo[b]tiofen-6-ol (512 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C se le añaden trietilamina (0,58 ml, 5 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,67 ml, 4 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve de nuevo en EtOAc y se lava con NaOH 1 N seguido de HCl 1 N. La fase orgánica se concentra, dando el compuesto del título (800 mg).

10

Preparación 22

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

15 Una mezcla de 2-(4-metoxi-fenil)-benzo[b]tiofen-6-il éster del ácido trifluorometanosulfónico (750 mg), acetato de paladio (43 mg), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (97 mg), trietilamina (1,4 ml) en MeOH (8 ml) y DMSO (12 ml) se agita en una atmósfera de monóxido de carbono (689,47 kPa (100 psi)) a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho corto de tierra de diatomeas y el filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 20% en hexanos, dando el compuesto del título (500 mg, 87%). CL-EN/EM m/e 321 (M+Na).

20

Preparación 23

25

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

30 A una solución de éster metílico del ácido 2-(4-metoxi-fenil)-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico (500 mg, 1,7 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0°C se le añade BBr₃ (4,2 ml, 1 M en diclorometano). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpe mediante la adición de metanol y se concentra a presión reducida. El residuo se reparte entre EtOAc y HCl 1 N. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica por cromatografía eluyendo con EtOAc del 0 al 25% en hexanos, dando el compuesto del título (57 mg, 12%) en forma de un sólido de color castaño. CL-EN/EM m/e 283 (M-1).

35

Preparación 24

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

40

Etapa A

45 En una mezcla de ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico (912 mg, 6 mmol), éster metílico del ácido 5-bromo-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (1,1 g, 5 mmol) y K₂CO₃ (1,38 g, 10 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (5 ml) se burbujea N₂ durante 15 minutos seguido de la adición de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (289 mg, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80°C en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtra a través de un lecho corto de tierra de diatomeas eluyendo con EtOAc. El filtrado combinado se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-15% en hexanos, dando éster metílico del ácido 5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-4-metiltiofeno-2-carboxílico (540 mg, 39%). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,63 (s, 1H), 7,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 2,8 Hz), 6,78 (dd, 1H, J = 2,8, J = 8,4 Hz), 4,79 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

50

Etapa B

55 A una solución a 0°C de éster metílico del ácido 5-(4-metoxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico (540 mg, 2 mmol) en diclorometano (30 ml) se le añade BBr₃ en diclorometano (1 N, 5,0 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpe mediante la adición de metanol y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en Hexanos, dando el compuesto del título (420 mg, 82%). RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,62 (s, 1H), 7,10 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,76 (s, 1H), 6,70 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 4,79 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

60

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-4-metil-tiofeno-2-carboxílico usando el material de partida apropiado.

65

Preparación 24A: *Éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico*, RMN de 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). Preparación 24B: *Éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-tiofeno-2-carboxílico*, RMN de ¹H

ES 2 340 221 T3

(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).

5 Preparación 25

Éster metílico del ácido 4-{{(4-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil}-benzoico

10 A una solución a temperatura ambiente de 4-amino-3-metil-fenol (1,0 g, 8,12 mmol) en MeOH (77 ml) se le añaden éster metílico del ácido 4-formil-benzoico (1,47 g, 8,93 mmol) y decaborano (329 mg, 2,68 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 2 h, a la reacción se le añaden formaldehído (1,23 ml, 16,93 mmol, al 37% en agua) y decaborano (329 mg, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una noche. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía, produciendo el compuesto del título (2,07 g, 90%). CL-EN/EM m/e 286,2 (M+1).

15 El siguiente compuesto se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 54-{{(4-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil}-benzoico usando el material de partida apropiado.

20 Preparación 25A: *Éster metílico del ácido 3-{{(4-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil}-benzoico* (74%), CL-EN/EM m/e 286,2 (M+1); Preparación 25B: *Éster metílico del ácido 4-{{(4-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]metil}-2-trifluorometil-benzoico* (rendimiento del 35%), CL-EN/EM m/e 340,0 (M+1).

25 Preparación 26

Éster metílico del ácido 3-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-vinil]-benzoico

30 A una solución de éster metílico del ácido 3-vinilbenzoico (0,300 g) en dimetilformamida (3 ml) se le añaden 4-bromo-3-metil fenol (0,35 g), tri(ortotoluil)fosfina (0,06 g), Pd(dbu)₂ (0,032 g) y trietilamina (0,26 ml). La reacción se calienta a 100°C durante una noche. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía de filtro sobre gel de sílice eluyendo con 300 ml de tolueno seguido de 250 ml de acetato de etilo al 10% en tolueno, dando el compuesto del título (0,210 g). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,95-7,93 (d, 1H), 7,71-7,69 (d, 1H), 7,53-7,51 (d, 1H), 7,48-7,44 (t, 1H), 7,38-7,34 (d, 1H), 6,96-6,92 (d, 1H), 6,77-6,72 (m, 2H), 5,26 (s ancho, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

40 Preparación 27

Éster metílico del ácido 2-trimetilsilaniletinil-benzoico

45 A una solución de éster metílico del ácido 2-yodo-benzoico (792 mg, 3,02 mmol) en DMF (10 ml) se le añaden trimetilsililacetileno (854 µl, 6,04 mmol) y trietilamina (2,95 ml, 21,1 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica durante 20 minutos con una corriente de nitrógeno. Se añaden dicloro(bistriflenilfosfeno)paladio (II) (212 mg, 0,302 mmol, al 10% en mol) y yoduro de cobre (I) (58 mg, 0,302 mmol, al 10% en mol) y la reacción se calienta a 80°C. Después de 3 h, la reacción se concentra y el residuo se cromatografía eluyendo con EtOAc del 0 al 5%/Hexanos, produciendo el compuesto del título (597 mg, 85%). CG/EM: 232.

50 La siguiente lista de compuestos se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 2-trimetilsilaniletinil-benzoico usando el material de partida apropiado.

55 Preparación 27A: *Éster metílico del ácido 3-trimetilsilaniletinil-benzoico*, CG/EM: 232; 4;

Preparación 27B: *Éster metílico del ácido trimetilsilaniletinil-benzoico*, CG/EM: 232.

60 Preparación 28

Éster metílico del ácido 2-etinil-benzoico

65 A una solución de éster metílico del ácido 2-trimetilsilaniletinil-benzoico (540 mg, 2,32 mmol) en acetonitrilo/agua (20 ml/5 ml) se le añade fluoruro de cesio (1,41 g, 9,30 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 4 h, la reacción se concentra y el residuo se reparte entre EtOAc (100 ml) y HCl 0,2 N (30 ml). La fase acuosa se extrae con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y

ES 2 340 221 T3

se concentran. El residuo se cromatografía eluyendo con EtOAc del 0 al 5%/Hexanos, produciendo el compuesto del título (358 mg, 96%). CG/EM: 160.

El siguiente compuesto se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de éster metílico del ácido 2-etinilbenzoico usando el material de partida apropiado.

Preparación 28A: *Éster metílico del ácido 3-etinil-benzoico*, CG/EM: 160; Preparación 28B: *Éster metílico del ácido 4-etinil-benzoico*, CG/EM: 160.

10

Preparación 29

Éster metílico del ácido (4-mercaptopfenil)-acético

15

A una solución a temperatura ambiente de ácido 4-mercaptopfenilacético (5,0 g, 29,72 mmol) en MeOH (250 ml) se le añade ácido sulfúrico (1,25 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se reparte entre Et₂O y agua. La fase acuosa se extrae con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran, se concentran y se cromatografían eluyendo con EtOAc del 0% al 30%/Hexano, produciendo el compuesto del título (3,69 g, 68%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,12 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

20

Preparación 30

25

Éster etílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-bencilamino)-benzoico

Etapa A

30

Una mezcla de 2-metil-4-benciloxi benzaldehído (1,22 g, 5,39 mmol) y 3-amino-benzoato de etilo (912 mg, 5,52 mmol) en ácido acético glacial (40 ml) se agita durante 30 minutos. A la mezcla se le añade triacetoxi borohidruro sódico (1,25 g, 5,90 mmol). Después de 20 horas, la mezcla se concentra y se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre 120 g de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano, proporcionando el intermedio de bencilo (1,6 g, 80%).

35

Etapa B

40

A una solución del intermedio de bencilo de la Etapa A (471 mg, 1,25 mmol) en acetato de etilo (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añade paladio al 10% sobre carbono (80 mg). El recipiente de reacción se evaca, se carga con hidrógeno (globo) y se agita en una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtra sobre tierra de diatomeas y se concentra a presión reducida, proporcionando el producto del título (300 mg, 84%). EM: 284,3 (M-1).

45

El siguiente compuesto se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de éster etílico del ácido 3-(4-hidroxi-2-metil-bencilamino)-benzoico usando el material de partida apropiado.

Preparación 30A: *Éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-2-metil-bencilamino)-benzoico*, (546 mg, 91%), EN/EM m/e 270,3 (M-1).

50

Preparación 31

1-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-etanona

55

A una suspensión a 0°C de 4'-hidroxi-2'-metilacetofenona (969 mg, 6,45 mmol), [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (1,85 g, 6,45 mmol) y tri-n-butilfosfina (2,42 ml, 9,73 mmol) en tolueno (20 ml) se le añade ADDP (2,46 g, 9,73 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se cromatografía eluyendo con EtOAc del 0% al 30%/Hex, produciendo el compuesto del título (1,71 mg, 63%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (dd, 1H, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H, J = 9,2, 6,6 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,99 (s, 2H), 3,22 (sept., 1H, J = 7,0 Hz), 2,52 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,46 (d, 6H, J = 7,0 Hz).

60

La siguiente lista de compuestos se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de 1-[4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-etanona usando el material de partida apropiado. Preparación 31A: *1-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil]-etanona* (88%), RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,48 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 9,0, 6,8 Hz), 6,80 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,98 (s, 2H), 3,21 (sept., 1H, J = 7,0 Hz), 2,53 (s, 3H), 1,45 (d, 6H, J = 7,0 Hz); Preparación 31B:

ES 2 340 221 T3

5 *1-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil]-etanona* (89%), RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (dd, 1H, J = 8,5, 0,1 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H, J = 9,2, 6,6 Hz), 6,78 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,99 (s, 2H), 3,22 (sept., 1H, J = 7,0 Hz), 2,52 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,46 (d, 6H, J = 7,0 Hz); Preparación 31C: *4'-[3-(2,6-Diclorofenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carbonitrilo*, EN/EM m/e (^{35}Cl) 463 (M+1).

Preparación 32

10 *2-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propan-2-ol*

15 A una solución a -78°C de 1-[4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-etanona (500 mg, 1,19 mmol) en THF (12 ml) se le añade gota a gota bromuro de metilmagnesio (2,0 ml, 5,98 mmol, 3,0 M en THF). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente. Después de 4 h, la reacción se enfriá 20 a 0°C, se inactiva con NH_4Cl y se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se reparte entre Et_2O y HCl 1 N. La fase acuosa se extrae con Et_2O y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan (MgSO_4), se filtran, se concentran y se cromatograffan eluyendo con EtOAc del 0% al 30%/Hexano, produciendo el compuesto del título (414 mg, 80%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,46 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,89 (s, 2H), 3,20 (sept., 1H, J = 6,6 Hz), 2,04 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,45 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

25 La siguiente lista de compuestos se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de 2-[4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propan-2-ol usando el material de partida apropiado. Preparación 32A: *2-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil]-propan-2-ol* (63%), RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H, J = 9,2, 7,0 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,73 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 4,90 (s, 2H), 3,19 (sept., 1H, J = 7,0 Hz), 1,54 (s, 6H), 1,44 (d, 6H, J = 7,0 Hz); Preparación 32B: *2-[4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil]-propan-2-ol* (58%), RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J = 9,2, 6,6 Hz), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,70 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 4,89 (s, 2H), 3,21 (sept., 1H, J = 7,0 Hz), 2,04 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,45 (d, 6H, J = 7,0 Hz).

Preparación 33

35 *Éster metílico del ácido 4-formil-2-metil-benzoico*

Etapa A

40 A una solución de ácido 4-yodo-3-metil-benzoico (5,2 g, 20 mmol) en THF (30 ml) se le añade gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo 2 M en THF (40,0 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se agita durante una noche. La mezcla de reacción se inactiva cuidadosamente a 0°C con metanol (20 ml) y la mezcla se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se reparte entre EtOAc (80 ml) y agua (60 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (60 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (AnaLogix, gradiente de $\text{EtOAc}/\text{Hexano}$), dando (4-yodo-3-metil-fenil)-metanol en forma de un sólido de color blanco (4,7 g, 95%). RMN de ^1H (CDCl_3) (ppm): 2,4 (3H, s), 4,55 (2H, s), 6,8-7,75 (3H, m).

Etapa B

50 En un reactor a presión hastelloy Parr de 50 ml se cargan acetato de paladio (0,161 g, 0,7 mmol), 1,4-bis-(difenilfosfino)butano (DPPB) (0,363 g, 0,85 mmol), (4-yodo-3-metil-fenil)-metanol (1,80 g, 7,25 mmol), metanol seco (10,0 ml), trietilamina seca (5,25 ml, 37,7 mmol) y acetonitrilo seco (15,0 ml). El recipiente de reacción se evaca y se carga con nitrógeno (4 x). Luego, el recipiente de reacción se evaca y se carga con monóxido de carbono (4 x). El recipiente de reacción se presuriza con monóxido de carbono (100 psig, 690 KPa), se cierra herméticamente y se agita a 100°C durante 4 horas mientras la presión de monóxido de carbono se mantiene a 100 psig. La reacción se enfriá a temperatura ambiente y el monóxido de carbono se ventila del recipiente de reacción. Después de la filtración, el filtrado se concentra, dando un residuo. El residuo se reparte entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando éster metílico del ácido 4-hidroximetil-2-metil-benzoico en forma de un jarabe (1,18 g, 90%). CL-EM: 181,3 (M+1).

60

Etapa C

65 A una solución a 0°C de éster metílico del ácido 4-hidroximetil-2-metil-benzoico (0,49 g, 2,7 mmol) en cloruro de metileno (8,0 ml) se le añaden secuencialmente bicarbonato sódico (0,46 g, 5,4 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,14 g, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,0 h y se inactiva con agua (2,0 ml). La mezcla se reparte entre CH_2Cl_2 (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (30 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía

ES 2 340 221 T3

ultrarrápida, dando el compuesto del título en forma de un jarabe (0,35 g, 72%). RMN de ^1H (CDCl_3) (ppm): 2,6 (3H, s), 3,85 (3H, s), 7,65-8,0 (3H, m), 10,0 (1H, s).

El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la síntesis de éster metílico del ácido 4-formil-2-metil-benzoico usando el material de partida apropiado.

Preparación 33A: *Éster metílico del ácido 4-formil-2-trifluorometil-benzoico* (1,29 g, 92%), CL-EN/EM m/e 233,3 (M+1).

10

Preparación 34

Éster metílico del ácido 4-formil-2-metil-benzoico

15

En un autoclave Parr de 1 l en una atmósfera de N_2 se cargan acetato de paladio (II) (2,19 g, 0,0097 mol) y butil-1-diadamantilfosfina (10,42 g, 0,291 mol) en tolueno (100 ml). A esta mezcla se le añaden éster metílico del ácido (4-bromo-2-metil-benzoico (222 g, 0,969 mol), tetrametiletilendiamina (97,1 ml, 0,63 equiv.) y tolueno (325 ml). El autoclave se cierra herméticamente y se retira de la atmósfera de N_2 . El autoclave se pone a una presión constante de SynGas® (mezcla igual de CO/H_2 , 517,11 kPa (75 psi)). La reacción se agita durante 18 h a 85°C. La mezcla de reacción en bruto se filtra a través de un lecho corto de tierra de diatomeas y se lava con CH_2Cl_2 hasta que se vuelve transparente. El disolvente se retira a presión reducida, produciendo un aceite de color rojo (86%) que cristaliza después de un periodo de reposo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

25

Preparación 35

Éster metílico del ácido 2-butoxi-4-formil-benzoico

30

Etapas A

A una mezcla a 0°C de éster metílico del ácido 2-hidroxi-4-metil-benzoico (1,0 g, 6,0 mmol), trifenilfosfina (1,9 g, 7,2 mmol) y n-butanol (0,89 g, 12,0 mmol) en THF (10,0 ml) se le añade gota a gota DIAD (1,45 g, 7,2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se reparte entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando éster metílico del ácido 2-butoxi-4-metil-benzoico en forma de un jarabe (1,0 g, 74%). CL-EM: 223,3 (M+1).

40

Etapas B

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-butoxi-4-metil-benzoico (0,85 g, 3,8 mmol), peróxido de dibenzoilo (100 mg), y NBS (0,68 g, 3,8 mmol) en CCl_4 (20 ml) se calienta a 70°C durante una noche. El sólido se retira por filtración y el filtrado se concentra, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando éster metílico del ácido 4-bromometil-2-butoxi-benzoico en forma de un jarabe (0,6 g, 52%). CL-EM: 301,0 (M+1).

Etapas C

50

Una mezcla de éster metílico del ácido 4-bromometil-2-butoxi-benzoico (0,0500 g, 1,67 mmol), THF (10 ml), H_2O (10 ml) y LiOH (0,0160 g, 6,68 mmol) se agita a 50°C durante una noche. La mezcla se acidifica con HCl 1,0 M y el producto se extrae con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (20 ml) y se seca (Na_2SO_4). Después de la filtración, el filtrado se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (10 ml) y se trata con TMSCHN_2 2,0 M en hexano (5,0 ml, 10 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Despues de la concentración, el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando éster metílico del ácido 2-butoxi-4-hidroximetil-benzoico en forma de un jarabe (270 mg, 68%). CL-EN/EM: 239,3 (M+1).

Etapas D

60

A una solución a 0°C de éster metílico del ácido 2-butoxi-4-hidroximetil-benzoico (0,270 g, 1,13 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añaden secuencialmente bicarbonato sódico (0,14 g, 1,7 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (0,58 g, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,0 h y se inactiva con agua (10 ml). La mezcla de reacción se reparte entre CH_2Cl_2 (30 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (20 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando el compuesto del título en forma de un jarabe (240 mg, 90%). CL-EN/EM: 237,3 (M+1).

ES 2 340 221 T3

Preparación 36

[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-metil-amina

5 Etapa A

A una suspensión de 4-amino-3-metil-fenol (10,8 g, 88 mmol) en THF (80 ml) y bicarbonato sódico sat. (50 ml) se le añade gota a gota cloroformiato de bencilo (18,0 g, 105 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1,0 h. Las dos fases se separan y la fase orgánica se concentra, dando un residuo. El residuo se reparte entre EtOAc (100 ml) y HCl al 5% (50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (100 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando éster bencílico del ácido (4-hidroxi-2-metil)-carbámico en forma de un sólido de color pardo (21,0 g, 93%). CL-EN/EM: 258,3 (M+1), 256,0 (M-1).

15 Etapa B

A una solución a 0°C de éster bencílico del ácido (4-hidroxi-2-metil)-carbámico (21,0 g, 81,7 mmol) e imidazol (6,7 g, 98 mmol) en DMF (100 ml) se le añade una solución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (14,8 g, 98 mmol) en DMF (20 ml). Después de la adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retira a presión reducida, dando un residuo, que se reparte entre EtOAc (100 ml) y HCl al 5% (50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (100 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando éster bencílico del ácido [4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-carbámico en forma de un sólido de color amarillento (28,8 g, 95%). CL-EN/EM: 372,3 (M+1).

25 Etapa C

A una solución a 0°C de éster bencílico del ácido [4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-carbámico (18 g, 48,5 mmol) en DMF (100 ml) se le añade en porciones hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite, 2,3 g, 58 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de yodometano (8,2 g, 58 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retira a presión reducida, dando un residuo, que se reparte entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (100 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando éster bencílico del ácido [4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-metil-carbámico en forma de un aceite (14,0 g, 75%). CL-EN/EM: 386,0 (M+1).

35 Etapa D

La mezcla de éster bencílico del ácido [4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-metil-carbámico (14,0 g, 36,0 mmol) y paladio sobre carbono (al 10% en peso, 0,5 g) en metanol (100,0 ml) se agita en una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, el filtrado se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando el compuesto del título en forma de un aceite (7,4 g, 81%). CL-EN/EM: 252,3 (M+1).

45 Preparación 37

Éster metílico del ácido 4-([4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-metil-amina)-metil)-2-metil-benzoico

A una solución de [4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-metilamina (0,64 g, 2,6 mmol), éster metílico del ácido 4-formil-2-metil-benzoico (0,38 g, 2,1 mmol) y ácido acético (0,25 g, 4,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (10,0 ml) se le añade en porciones triacetoxiborohidruro sódico (0,89 g, 4,2 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpe con bicarbonato sódico ac. al 5% (5 ml) y se reparte entre EtOAc (60 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (50 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida, produciendo el compuesto del título en forma de un jarabe (1,0 g, 95%). CL-EN/EM m/e 414,3 (M+1).

Preparación 38

Éster metílico del ácido 2-butoxi-4-([4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-metil-amina)-metil)-benzoico

El compuesto del título se prepara por aminación reductora de [4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-metil-amina con éster metílico del ácido 2-butoxi-4-formil-benzoico, esencialmente como se ha descrito en la síntesis de éster metílico del ácido 4-([4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-metil-amina)-metil)-2-metil-benzoico usando el material de partida apropiado. El compuesto del título se obtiene en forma de un jarabe después del tratamiento. CL-EN/EM m/e 472,3 (M+1).

ES 2 340 221 T3

Preparación 39

Éster metílico del ácido 4-{{(4-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil}-2-metil-benzoico

5 A una solución de éster metílico del ácido 4-({{[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-metil-fenil]-metilamino}-metil}-2-metil-benzoico (1,0 g, 2,1 mmol) en THF (20,0 ml) se le añade TBAF 1,0 M/THF (3,2 ml, 3,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 1,0 h. La mezcla de reacción se reparte entre EtOAc (30 ml) y agua (30 ml). La fase orgánica se lava con salmuera (30 ml), se seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida, dando el compuesto del título en forma de un aceite (0,45 g, 62%). CL-EN/EM: 300,3 (M+1), 298,3 (M-1).

Preparación 40

Éster metílico del ácido 2-butoxi-4-{{(4-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil}-benzoico

15 El compuesto del título (200 mg, 55%) se prepara esencialmente como se ha descrito en la síntesis de éster metílico del ácido 4-{{(4-hidroxi-2-metil-fenil)-metil-amino]-metil}-2-metil-benzoico usando el material de partida apropiado. CL-EN/EM: 358,3 (M+1).

Preparación 41

Éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

30 Una mezcla de 2-azido-1,3-dicloro-benceno (25,0 g, 132,9 mmol) y éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-but-2-inoico (26,5 g, 159,6 mmol) en tolueno (30 ml) se calienta a 80°C durante 18 h. Se observa una gran exotermia a los 25 minutos. La reacción se retira del calor hasta que la exotermia disminuye. Se observan dos regiosómeros en un intervalo de 1:1 a 3:1 a favor del producto deseado. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, dando 51 g de material en bruto y se purifica por cromatografía en columna usando un gradiente de DCM al 35-60% en Hexanos, produciendo el compuesto del título (28 g, 59%). EN/EM m/e 353,0 (M+1).

35 El siguiente compuesto se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de 3-éster etílico del ácido (2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico usando el material de partida apropiado.

Preparación 41A: *Éster etílico del ácido 3-(2-trifluorometoxi-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico* (42%), EN/EM m/e 370,0 (M+1).

Preparación 42

[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]metanol

45 A una solución a 0°C de éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (28 g, 79 mmol) en THF (200 ml) se le añade gota a gota DIBAL 1 M (166 ml, 166 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de la adición, el baño se retira y la reacción se agita durante 18 h. La reacción se enfriá a 0°C y se añade éter (300 ml). La reacción se interrumpe gota a gota con HCl 1 N (250 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Las fases se separan y la fase de agua se lava con éter (100 ml). Los extractos orgánicos se combinan, se lavan con agua y salmuera y se secan con Na_2SO_4 . La fase orgánica se concentra a sequedad, produciendo el compuesto del título (24 g, 97%) y se usa sin purificación adicional. EN/EM m/c 312,0 (M+1).

55 El siguiente compuesto se prepara esencialmente de acuerdo con la preparación de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]metanol usando el material de partida apropiado.

Preparación 42A: *[3-(2-Trifluorometoxi-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]metanol* (95%), EN/EM m/e 328,0 (M+1).

Preparación 43

Ácido 4-yodo-3-trifluorometil-benzoico

65 Se suspende ácido 4-amino-3-trifluorometil benzoico (1,8 g, 8,8 mmol) en HCl conc. (30 ml). Se añade gota a gota una solución de nitrito sódico (0,76 g, 11,0 mmol) en agua (15 ml) a 0°C. La mezcla se agita a 0-10°C durante 30 min. Se añade gota a gota una solución de yoduro potásico (14,6 g, 88 mmol) en agua (25 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. El producto se extrae con EtOAc (80 ml), se lava con salmuera (80 ml), se

ES 2 340 221 T3

seca (Na_2SO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, dando un residuo. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente (EtOAc/Hexano), produciendo el compuesto del título (2,4 g, 86%) en forma de un sólido. CL-EN/EM m/e 339,3 (M+23), 315,0 (M-1).

5

Preparación 44

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

10 El compuesto del título se prepara esencialmente de acuerdo con el Procedimiento 3 del documento WO 2005/092890, EN/EM m/e 255,0 (M-1).

15 Preparación 45

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

20 A una solución desgasificada de ácido 6-bromo-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico (0,42 g, 1,54 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-fenol (0,54, 2,31 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,064 g, 0,154 mmol) y fosfato potásico (0,71 g, 3,1 mmol) en dioxano (8 ml) y agua (4 ml) se le añade Pd(OAc)₂ (6,5 mg, 0,03 mmol). La reacción se desgasifica de nuevo y se calienta a 80°C durante 18 h. La reacción se enfriá a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El material se diluye con EtOAc y HCl 1 N. Las fases se separan y se concentra a presión reducida. El material en bruto se diluye con 20 ml de MeOH y 2 ml de H_2SO_4 y se calienta a reflujo durante 2 h. La reacción se concentra sobre sílice y se purifica usando un gradiente de EtOAc del 20 al 50% en Hexanos, produciendo el compuesto del título (0,12 g, rendimiento del 26%). EN/EM m/e 300,0 (M+1).

25 Preparación 46

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

30 El compuesto del título se prepara a partir de 6-bromo-1H-indol-2,3-diona esencialmente como se ha descrito en el procedimiento 4 del documento WO2005092890, EN/EM m/e 254,0 (M+1).

35

Preparación 47

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

40 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en el procedimiento 1d del documento WO2005/080389 sustituyendo éster metílico del ácido 1H-indazol-3-carboxílico por éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico. EN/EM m/e 296,0 (M+1).

45

Preparación 48

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

50 El compuesto del título se prepara esencialmente como se ha descrito en la síntesis de ácido 6-bromo-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico sustituyendo éster metílico del ácido 1H-indazol-3-carboxílico por éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indazol-3-carboxílico y yoduro de isopropilo por yoduro de metilo. EN/EM m/e 268,0 (M+1).

55

Preparación 49

Ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico

60 Una solución desgasificada de éster metílico del ácido 6-bromo-1metil-1H-indazol-3-carboxílico (0,61 g, 2,4 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-fenol (0,84, 3,6 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,098 g, 0,240 mmol) y fosfato potásico (1,0 g, 4,8 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (5 ml) se desgasifica y se trata con Pd(OAc)₂ (27 mg, 0,12 mmol). La reacción se desgasifica de nuevo y se calienta a 90°C durante 18 h. La reacción se enfriá a temperatura ambiente, se concentra sobre gel de sílice a presión reducida y se purifica por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc del 10% al 30% en Hexanos, produciendo el compuesto del título (0,53 g, 75%). EN/EM m/e 297,0 (M+1).

ES 2 340 221 T3

Preparación 50

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

5 El compuesto del título (2,88 g, 98%) se prepara esencialmente de acuerdo con la síntesis de ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico con la excepción de que se usa un gradiente de EtOAc del 20% al 60% en Hexanos en la purificación final. EN/EM m/c 325,0 (M+1).

10 Preparación 51

4-Amino-3-fluoro-fenol

15 Una mezcla de 3-fluoro-4-nitrofenol (2,20 g, 14,0 mmol) en 25 ml de acetato de etilo se evaca a presión reducida y se carga tres veces con nitrógeno. Se añade paladio al 10% en peso sobre carbono (220 mg). La mezcla se evaca a presión reducida y se carga tres veces con nitrógeno. La mezcla se evaca a presión reducida y se carga con hidrógeno. La mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante una noche. Después, la mezcla se filtra sobre tierra de diatomeas y se concentra, proporcionando el compuesto del título (1,7 g, 96%) en forma de un sólido de color pardo. RMN de ¹H (400 MHz, DMF-d₇) δ 8,75 (s, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,38 (s, 2H).

20

Preparación 52

Éster metílico del ácido 4-[(2-fluoro-4-hidroxi-fenilamino)-metil]-2-metil-benzoico

25 Una mezcla de 4-amino-3-fluoro-fenol (900 mg, 7,08 mmol) y éster metílico del ácido 4-formil-2-metil-benzoico (1,23 g, 6,90 mmol) en 35 ml de ácido acético se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Se añade triacetoxiborohidruro sódico (3,20 g, 15,1 mmol) y se agita a temperatura ambiente. Después de que se complete, la mezcla se concentra a presión reducida y se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica sobre 120 g de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (del 10% al 60%), proporcionando el compuesto del título (1,9 g, 93%) en forma de un aceite de color amarillo. EN/EM m/e 290,0 (M+1).

35

Preparación 53

Éster metílico del ácido 4-{{(2-fluoro-4-hidroxi-fenil)-metil-amino]-metil}-2-metil-benzoico

40 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-[(2-fluoro-4-hidroxi-fenilamino)-metil]-2-metil-benzoico (1,89 g, 6,53 mmol) y formaldehído al 37% (2,0 ml) en ácido acético (20 ml) se agita durante 40 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro sódico (2,80 g, 13,2 mmol) y se agita a temperatura ambiente. Después de que se complete la reacción, la mezcla se concentra y se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se separa y se extrae con acetato de etilo (3 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica sobre 120 g de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (del 10% al 60%), proporcionando el compuesto del título (1,0 g, 51%) en forma de un sólido de color blanco. CL-EN/EM m/e 304,0 (M+1).

50

Preparación 54

4,4,4-Trifluoro-2-(trifenilfosforanilideno)acetoacetato de etilo

55 A una suspensión a 2°C de bromuro de (carbetoximetil)trifenilfosfonio (1000 g, 2,28 mol) en 5 l de THF en una atmósfera de nitrógeno se le añade trietilamina (642 ml, 4,57 mol). Después de la mezcla se agita durante 30 minutos a 2°C y se añade ácido trifluoroacético anhídrido (357 ml, 2,51 mol) mediante un embudo de adición durante 40 minutos. La mezcla se deja en agitación durante 2 horas y el precipitado se retira por filtración. Los líquidos filtrados se concentran a presión reducida, produciendo un residuo oleoso de color amarillo. El residuo se tritura con agua (3 l), produciendo un sólido cristalino que se recoge por filtración. El sólido se lava con agua y se seca al vacío durante una noche. El sólido se recristaliza en MeOH-agua, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (770 g, 76%). EN/EM m/e 446 (M+1).

65

ES 2 340 221 T3

Preparación 55

Éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-2-butinoico

5 Una mezcla de 4,4,4-trifluoro-2-(trifenilfosforanilideno)acetoacetato de etilo (270 g, 617 mmol) y carbonato potásico (54 g, 490 mmol) se calienta de 160°C a 225°C en 3 h a un vacío de 2-3 mbar. El compuesto del título se destila y se recupera en una trampa criogénica, produciendo el compuesto del título (85 g, 83%) en forma de un aceite ligeramente amarillo. EN/EM m/e 167 (M+1).

10

Preparación 56

Éster metílico del ácido 4-bromo-2-metilbenzoico

15 Se añade cloruro de acetilo (199 ml, 2,79 mol) a una solución de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (500 g, 2,32 mol) en metanol (2500 ml) a 5°C. La mezcla se calienta a 65°C durante 7 horas. La mezcla se enfriá a temperatura ambiente y se añade carbonato sódico (19 g, 0,18 mol). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo resultante se reparte entre MTBE (400 ml) y agua (400 ml). La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra, dando el compuesto del título (520 g) en forma de un aceite de color dorado. EN/EM m/e 216 (M+1).

20

Preparación 57

25

Ácido 4-formil-2-metil-benzoico, éster metílico

30 Una mezcla de éster metílico del ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (513 g, 2,24 mol), tetrametiletilentiamina (209 ml, 1,39 mol), acetato de paladio (5 g), cataCXium A® (23 g) y tolueno (3000 ml) se carga en un reactor. El reactor se presuriza con SynGas® (689,47 kPa (100 psi)). La mezcla se calienta a 85°C y se mantiene en SynGas® (689,47 kPa (100 psi)) durante una noche. Después de 18 h, la reacción se enfriá a temperatura ambiente, se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas y se concentra, dando un aceite. El residuo se tritura con heptano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo que se filtra y se lava con heptano (350 g, rendimiento del 88%). EN/EM m/e 179 (M+1).

35

Preparación 58

Ácido 4-((4-hidroxi-2-metilfenilamino)metil)-2-metilbenzoico, éster metílico

40

45 Se añade 4-amino-m-cresol (242 g, 1,96 mol) a una suspensión de ácido 4-formil-2-metilbenzoico, éster metílico (350 g, 1,96 mol) y ácido acético (3100 ml) a temperatura ambiente. Se añade en porciones triacetoxiborohidruro sódico (728 g, 3,44 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 30°C usando un baño de agua enfriada con hielo. Después de una noche de agitación, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se ajusta a pH 5 usando bicarbonato sódico acuoso saturado. El sólido resultante se retira por filtración, se lava con agua y se seca al vacío durante una noche, dando el compuesto del título (460 g, 82%) en forma de un polvo de color pardo. EN/EM m/e 179 (M+1).

50

Preparación 59

Ácido 4-{{(4-hidroxi-2-metilfenil)metilamino}metil}-2-metilbenzoico, éster metílico

55

60 Se añade gota a gota ácido fórmico (165 ml, 4,37 ml) a una suspensión de éster metílico del ácido 4-((4-hidroxi-2-metilfenilamino)metil)-2-metil benzoico (250 g, 0,88 mol) y formaldehído (435 ml, 37% en solución acuosa) a temperatura ambiente. La reacción se agita durante una noche. A la mezcla de reacción se le añade HCl 1 M (600 ml) y la mezcla se extrae con MTBE. La fase acuosa se ajusta a pH 8 con NaOH 6 M y se extrae con MTBE (2 x 1000 ml). Las fases orgánicas combinadas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica usando un lecho de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos, dando el compuesto del título (127 g, 48%) en forma de un sólido de color blanco. EN/EM m/e 300 (M+1).

65

Preparación 60

5-Bromometil-1-(2,6-diclorofenil)-4-trifluorometil-1H-[1,2,3]-triazol

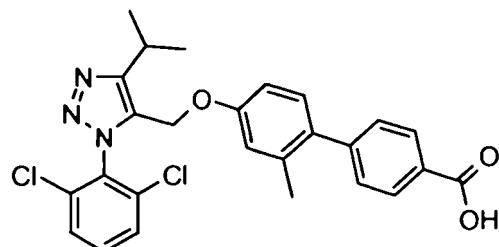
5 Se añade trifenilfosfina (16,4 g, 62,5 mmol) a una suspensión de [3-(2,6-diclorofenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (13 g, 41,69 mmol) en diclorometano (80 ml). La mezcla se enfriá a 0°C y se añade tetrabromuro de carbono (20,7 g, 62,5 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos/EtOAc (de 95:5 a 8:2), obteniendo el compuesto del título (15,6 g, rendimiento del 96%). EN/EM m/e 374 (M+1).

10

Ejemplos

Ejemplo 1

15



30

Ácido 4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-metilbifenil-4-carboxílico

Etapa A

35 A una solución de 5-clorometil-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol (0,1 g, 0,328 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se le añaden éster metílico del ácido 4'-hidroxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico (0,079 g, 0,326 mmol) y carbonato de cesio (0,21 g, 0,646 mmol). La reacción se calienta a 55°C durante 2,5 h y se enfriá a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 1 N y acetato de etilo. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida, dando éster metílico del ácido 4'-(3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-2'-metilbifenil-4-carboxílico. EN/EM m/e (³⁵Cl/¹⁷Cl) 510,2/512,2 (M+1).

45

Etapa B

50 Una solución de éster metílico del ácido 4'-(3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-2'-metilbifenil-4-carboxílico (4,55 g, 1 equiv.) y NaOH 1 N (44,6 ml, 5 equiv.) en MeOH (200 ml) se calienta a 75°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfriá a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en agua (200 ml) y la solución se acidifica con HCl 5 N. El precipitado resultante se filtra y se seca a presión reducida, dando el compuesto del título (4,21 g, 95%). EN/EM m/e (³⁵Cl/³⁷Cl) 496,3/498 (M+1).

55

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de ácido 4'-(3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi)-2'-metilbifenil-4-carboxílico usando el material de partida apropiado.

60

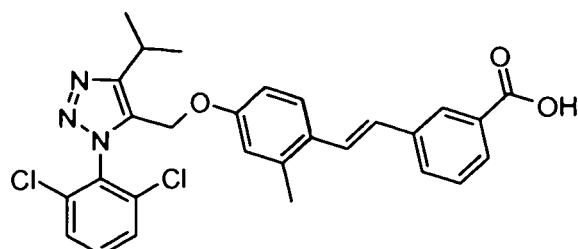
65

ES 2 340 221 T3

TABLA 1

Ej.	Nombre	Datos Físicos
2	Ácido 2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico	CL-EN/EM m/e 538 (M+1)
3	Ácido 4'-[5-isopropil-3-(2-trifluorometil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 496 (M+1)
4	Ácido 2'-cloro-4'-[5-isopropil-3-(2-trifluorometil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 516 (M+1)
5	Ácido 4-[{(4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-metil-benzoico	CL-EN/EM m/e 551 (M+1); 549 (M-1)
7	Ácido 3-(2-{4-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzoico	CL-EN/EM m/e 506,0 (M+1),
8	Ácido 3-(2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzoico	CL-EN/EM m/e 538,0 (M+1),
9	Ácido 3-(2-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-vinil)-benzoico	CL-CL-EN/EM m/e 522,2 (M+1)
10	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-CL-EM: [1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	502 (M+1), 100%
11	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 502 (M+1)

Ejemplo 12



Ácido 3-(2-(4-(3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-(1,2,3)triazol-4-ilmetiloxi)-2-metil-fenil)-vinil)-benzoico

Etapa A

A una solución de éster metílico del ácido 3-(2-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-vinil)-benzoico (0,094 g, 0,351 mmol) y (3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-(1,2,3)triazol-4-il)-metanol (0,100 g, 0,351 mmol) en THF (3 ml) se le añaden trifenilfosfina (0,184 g, 0,702 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0,120 g, 0,720 mmol). La reacción se agita durante una noche. La reacción se reparte entre éter y agua. La fase orgánica se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Las fases orgánicas se filtran y se concentran. El sólido en bruto se purifica por cromatografía ultrarrápida usando hexano:acetato de etilo (2:1) como eluyente, dando éster metílico del ácido 3-(2-(4-(3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-(1,2,3)triazol-4-ilmetiloxi)-2-metil-fenil)-vinil)-benzoico (0,04 g). EN/EM m/e ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 535,8/538,2 (M+1).

Etapa B

A una solución de éster metílico del ácido 3-(2-(4-(3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-(1,2,3)triazol-4-ilmetiloxi)-2-metil-fenil)-vinil)-benzoico (0,025 g, 0,046 mmol) en THF (3 ml) se le añade hidróxido de litio (0,005 g, 0,21

ES 2 340 221 T3

mmol). La mezcla de reacción se calienta a 55°C. Se determina que la reacción se ha completado debido a la presencia de material de partida mediante análisis por TLC (1:1 de hexano/acetato de etilo). Se añade una cantidad adicional de hidróxido de litio (0,050 g) y la reacción se calienta a 60°C durante 3 h. La reacción se interrumpe con HCl acuoso 1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra, dando el compuesto del título. EN/EM m/e 521,8 (M+1).

Los siguientes compuestos de la Tabla 2 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de ácido 3-(2-(4-(3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3-H-(1,2,3)triazol-4-ilmetiloxi)-2-metil-fenil)-vinil)-benzoico usando el material de partida apropiado.

10

TABLA 2

Ej.	Nombre	Datos Físicos
13	Ácido 4-[{(4-[5-isopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil)-metil-amino)-metil]-2-metil-benzoico	EN/EM m/e 553 (M+1)
14	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 548,3 (M+1)
15	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 567,0 (M+1)
16	Ácido 6-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 568,0 (M+1)
17	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico	EM/IQPA m/e 576,8 (M+1)
18	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	EM/IQPA m/e 547,0 (M)
19	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	EM/IQPA m/e 550,0 (M)
20	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	EM/IQPA m/e 566,0 (M+1)
21	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 603,0 (M+1)
22	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 549,0 (M-1)
23	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 546,0 (M-1)
24	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 574,0 (M-1)
25	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 562,0 (M-1)
26	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 590,0 (M-1)
27	Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 574,0 (M-1)

ES 2 340 221 T3

Ej.	Nombre	Datos Físicos
28	Ácido 4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-3'-metil-bifenil-4-carboxílico	EM/IQPA m/e 496 (M+1)
29	Ácido 2'-cloro-4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico	EM/IQPA m/e 516 (M+1)
30	Ácido 4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico	EM/IQPA m/e 500 (M+1)
31	Ácido 4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico	EM/IQPA m/e 550 (M+1)
32	Ácido 4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-nitro-bifenil-4-carboxílico	EM/IQPA m/e 527 (M+1)
33	Ácido 2'-bromo-4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico	EM/IQPA m/e 560 (M+1)
34	Ácido 4'-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 480,0 (M+1)
35	Ácido 2'-cloro-4'-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 500,0 (M+1)
36	Ácido 4'-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 512,0 (M+1)
37	Ácido 2'-cloro-4'-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 532,0 (M+1)
38	Ácido 3-[({4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico	CL-EN/EM m/e 539,2 (M+1)
39	Ácido 3-[({4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico	CL-EN/EM m/e 555,0 (M+1)
40	Ácido 3-[({4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico	CL-EN/EM m/e 539,2 (M+1)
41	Ácido 4-[({4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometil-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico	CL-EN/EM m/e 539,2 (M+1)
42	Ácido 4-[({4-[5-isopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico	CL-EN/EM m/e 539,0 (M+1)
43	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 552,0 (M+1)

60

65

ES 2 340 221 T3

Ej.	Nombre	Datos Físicos
44	Ácido 3-[({4-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico	CL-EN/EM m/e 523,0 (M+1)
45	Ácido 3-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-bencilamino}-benzoico	CL-EN/EM m/e 523,3 (M-1)
46	Ácido 4-[({4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-metil-benzoico	EN/EM m/e 549,0 (M-2), 551,0 (M-0)
47	Ácido 2-butoxi-4-[({4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico	CL-EN/EM m/e 611,3 (M+1), 609,3 (M-1)
48	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 488 (M+1), 95,8%
49	Ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 518 (M+1), 92,3%
50	Ácido 5-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 488 (M+1)
51	Ácido 5-{4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-tiofeno-2-carboxílico	CL-EN/EM m/e 518 (M+1)
52	Ácido 4-[({4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-fluoro-fenil}-metil-amino)-metil]-2-metil-benzoico	CL-EN/EM m/e 557,0 (M+1)
53	Ácido 4'-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 508,0 (M-1)
54	Ácido 4'-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 492,0 (M-1)
55	Ácido 4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	CL-EN/EM m/e 520,0 (M-1)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

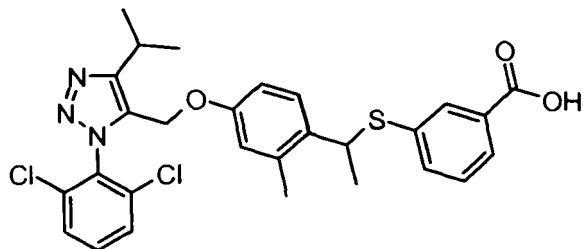
55

60

65

ES 2 340 221 T3

Ejemplo 56



15 Ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzoico

Etapa A

20 A una solución a temperatura ambiente de 1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etanol (70 mg, 0,167 mmol) en tolueno (2 ml) se le añaden éster metílico del ácido 3-mercaptopo-benzoico (28 mg, 0,167 mmol) y tri-N-butilfosfina (62 μ l, 0,251 mmol). La mezcla de reacción se enfriá a 0°C. A la mezcla de reacción se le añade 1,1'-(azocarbonil)-dipiperidina (63 mg, 0,251 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se cromatografía (40 g de SiO₂, EtOAc del 0% al 30%/Hexanos), produciendo éster metílico del ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzoico (62 mg, 65%).

25

Etapa B

30 A una solución a temperatura ambiente de éster metílico del ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzoico (53 mg, 0,0934 mmol) en dioxano (2 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio (140 μ l, 0,280 mmol, 2,0 N en agua). La reacción se calienta a 50°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se diluye con Et₂O y agua. La fase acuosa se ajusta a pH ~4 y se extrae con una segunda porción de Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra, produciendo el compuesto del título (49 mg, 94%). CL-EN/EM m/e 556,3 (M+1), pureza de HPLC: 100%.

35

40 Los siguientes compuestos de la Tabla 3 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzoico usando el material de partida apropiado.

45

TABLA 3¹

Ej.	Nombre	Datos Físicos
57	Ácido 4-(2-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-propoxi)-benzoico	CL-EN/EM m/e 540,0 (M+1), 100,0%
58	Ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzoico	Isómero 1 CL-EN/EM m/e 556,3 (M+1)
59	Ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etilsulfanil)-benzoico	Isómero 2 CL-EN/EM m/e 556,3 (M+1)

65

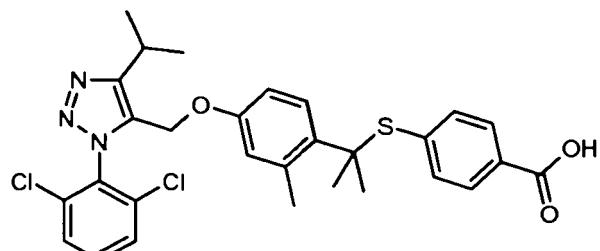
ES 2 340 221 T3

Ej.	Nombre	Datos Físicos
60	Ácido 3-(1-{4-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etoxi)-benzoico	Isómero 1 CL-EN/EM m/e 523,0 (M+1)
61	Ácido 3-(1-{4-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etoxi)-benzoico	Isómero 2 CL-EN/EM m/e 523,0 (M+1)
62	Ácido [3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etoxi)-fenil]-acético	CL-EN/EM m/e 554,0 (M+1)
63	Ácido 3-[3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-etoxi)-fenil]-propiónico	CL-EN/EM m/e 568,0 (M+1)
64	Ácido 3-[({4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)metil]-benzoico	CL-EN/EM m/e 563,0 (M-1)
65	Ácido 3-[({4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico	CL-EN/EM m/e 551,0 (M-1)
66	Ácido 4-[({4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-trifluorometil-benzoico	CL-EN/EM m/e 631,0 (M-1)
67	Ácido 4-[({4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-trifluorometil-benzoico	CL-EN/EM m/e 619,0 (M-1)
68	Ácido 4-[({4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-trifluorometil-benzoico	CL-EN/EM m/e 621,0 (M-1)
69	Ácido 4-[({4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-trifluorometil-benzoico	CL-EN/EM m/e 603,0 (M-1)
70	Ácido 4-[({4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-trifluorometil-benzoico	CL-EN/EM m/e 605,0 (M-1)
71	Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	CL-EN/EM m/e 577,0 (M-1)

ES 2 340 221 T3

Ej.	Nombre	Datos Físicos
72	Ácido 4-[({4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-metil-benzoico	CL-EN/EM m/e 565,0 (M-1)
¹ Cuando están presentes, los enantiómeros individuales se aíslan a partir de la mezcla racémica por cromatografía quiral. El Isómero 1 eluye de la columna en primer lugar y el isómero 2 eluye de la columna en segundo lugar.		

Ejemplo 73



Ácido 4-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico

Etapa A

A una solución a temperatura ambiente de 2-[4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil]-propan-2-ol (100 mg, 0,230 mmol) en DCE (1 ml) se le añade yoduro de cinc (37 mg, 0,115 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se añade una solución de 4-mercaptopbenzoato de metilo (38 mg, 0,225 mmol) en DCE (1 ml) y la reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentra a presión reducida y el residuo se cromatografía (SiO₂ 40 g. EtOAc del 0% al 30%/Hexano, produciendo éster metílico del ácido 4-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico (114 mg, 87%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,52-7,39 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,16 (d, 2H, J = 7,8 Hz), 7,11 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,90 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,23 (sept., 1H, J = 6,6 Hz), 2,01 (s, 3H), 1,64 (s, 6H), 1,46 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Etapa B

A una solución a temperatura ambiente de éster metílico del ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico (110 mg, 0,188 mmol) en dioxano (2 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio (282 µl, 0,564 mmol, 2,0 N en agua). La reacción se calienta a 50°C durante 2 h. La reacción se concentra y el residuo se diluye con Et₂O y agua. La fase acuosa se ajusta a pH ~4 y se extrae con una segunda porción de Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, produciendo el compuesto del título (106 mg, 99%). CL/EM (EN+): 570,0, 100,0%.

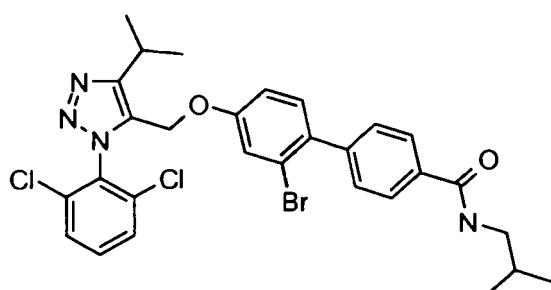
Los siguientes compuestos de la Tabla 4 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de ácido 4-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico usando el material de partida apropiado.

ES 2 340 221 T3

TABLA 4

Ej.	Nombre	Datos Físicos
74	Ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico	CL/EM (EN+): 556,0,
75	Ácido 4-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico	CL/EM (EN+): 556,0,
76	Ácido [3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	CL/EM (EN+): 570,0,
77	Ácido [4-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	CL/EM (EN+): 570,0,
78	Ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico	CL/EM (EN+): 570,0
79	Ácido 4-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico	CL/EM (EN+): 570,0,
80	Ácido [3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	CL/EM (EN+): 584,0,
81	Ácido [4-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	CL/EM (EN+): 584,0,
82	Ácido 3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico	CL/EM (EN+): 570,0,
83	Ácido 4-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-benzoico	CL/EM (EN+): 570,0,
84	Ácido [3-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	CL/EM (EN+): 584,0,
85	Ácido [4-(1-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-3-metil-fenil}-1-metil-etilsulfanil)-fenil]-acético	CL/EM (EN+): 584,0;

50 Ejemplo 86



ES 2 340 221 T3

Isobutil-amida del ácido 2'-bromo-4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico

Etapa A

A cloruro de tionilo (1,5 ml, 20 mmol) se le añade ácido 2'-bromo-4'-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico (0,074 g, 0,13 mmol). La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, dando cloruro de 2'-bromo-4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carbonilo.

10

Etapa B

A cloruro de 2'-bromo-4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carbonilo (0,043 mmol) en diclorometano (2 ml) se le añade s-butil amina (0,05 ml, 0,5 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra a presión reducida. El residuo se suspende en ácido clorhídrico 1 N y el sólido se filtra, dando el compuesto del título (0,011 g). EN/EM m/e 617,0 (M+1).

15
20 Los siguientes compuestos de la Tabla 5 se preparan esencialmente de acuerdo con la preparación de isobutil-amida del ácido 2'-bromo-4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico usando el material de partida apropiado.

TABLA 5

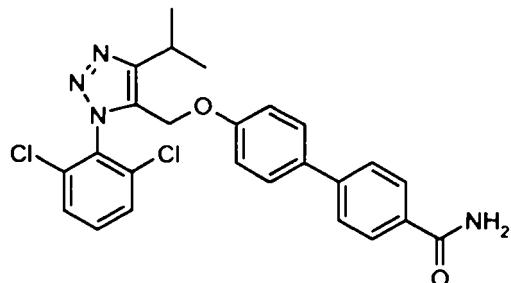
25

Ej.	Nombre Químico	Datos Físicos
87	Etilamida del ácido 2'-bromo-4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico	EM/ES m/e 589,0 (M+1)
88	Metilamida del ácido 2'-bromo-4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico	EM/ES m/e 574,8 (M+1)
89	Etilamida del ácido 4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2'-metil-bifenil-4-carboxílico	EN/EM m/e (³⁵ Cl) 523,0 (M+1)

40

Ejemplo 90

45



50

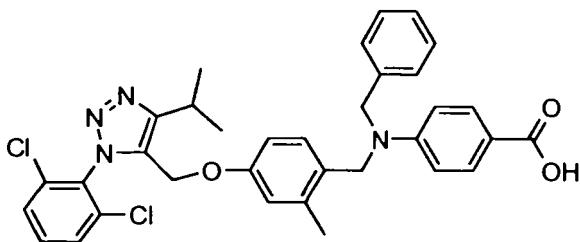
55
Amida del ácido 4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carboxílico

60 A una solución de 4'-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-bifenil-4-carbonitrilo (0,150 mg) en dimetilsulfóxido (1,2 ml) se le añaden carbonato potásico (0,03 g) y peróxido de hidrógeno acuoso al 50% (0,2 ml). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua (55 ml), se enfriá a 0°C y se filtra. Los sólidos resultantes se lavan con hexanos fríos (-78°C). Los sólidos de color blanco se dejan secar a presión reducida, dando el compuesto del título (0,100 g, 64%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,5 (m, 5H), 6,9 (d, 2H), 5,0 (s, 2H), 3,3 (p, 1H), 1,5 (d, 6H);' IQPA/EM m/e 481 (M+1), pureza de HPLC 98,5%.

ES 2 340 221 T3

Ejemplo 91

5



10

15

Ácido 4-(bencil-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-bencil}-amino)-benzoico

Etapa A

20

A una solución a 0°C de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (309 mg, 1,08 mmol), éster metílico del ácido 4-(4-hidroxi-2-metil-bencilamino)-benzoico (292 mg, 1,08 mmol) y tri-n-butilfosfina (344 mg, 1,70 mmol) en tolueno (50 ml) se le añade 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (450 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluye con heptano, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida (40 g de sílice, gradiente de EtOAc/Hexano), dando éster metílico del ácido 4-{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-bencilamino}-benzoico (309 mg, 1,08 mmol). EM: 539,0 (M+1).

25

Etapa B

30

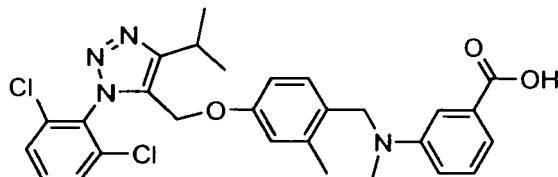
Una solución de éster metílico del ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-bencilamino}-benzoico (90 mg, 0,17 mmol) y benzaldehído (28 mg, 0,26 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añade triacetoxi borohidruro sódico (265 mg, 1,25 mmol) y se agita durante una noche. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se reparte entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x). Las fases de acetato de etilo combinadas se secan ($MgSO_4$) y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre 12 g de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano, proporcionando éster metílico del ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-bencilamino}-benzoico (32 mg, 30%). EM: 629,0 (M+1). CL-EM: 613,3 (M-1).

40

Ejemplo 92

45

50



55

Ácido 3-(4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metilbencil)-1-metil-amino)-benzoico

Etapa A

60

A una mezcla de éster etílico del ácido 3-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-bencilamino}-benzoico (160 mg, 0,29 mmol) e hidruro sódico (13 mg, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra se le añade yodometano (50 mg, 0,35 mmol). Después de tres horas, se añade más cantidad de yodometano (50 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se calienta a 60°C. Después de tres horas, se añade más cantidad de yodometano (50 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se reparte entre éter dietílico y agua. La fase acuosa se extrae tres veces con éter dietílico. Las fases de éter combinadas se secan ($MgSO_4$) y se concentran a presión reducida. El residuo en bruto se purifica sobre 12 g de sílice con un gradiente de acetato de etilo en heptano, proporcionando éster etílico del ácido 3-(4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-bencil)-metil-amino)-benzoico (20 mg, 12%) CL-EM: 567,0 (M+1).

ES 2 340 221 T3

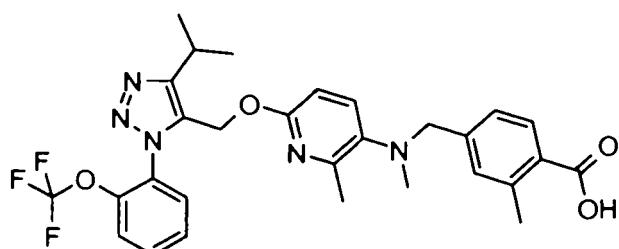
Etapa B

A una solución de éster etílico del ácido 3-((4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-bencil)-metil-amino)-benzoico (20 mg, 0,035 mmol) en THF (4,0 ml) y metanol (4,0 ml) se le añade NaOH 5 M (0,5 ml). La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante dos horas y se enfriá a temperatura ambiente. Se añade una solución de HCl 5 M (0,5 ml). La mezcla de reacción se concentra, se tritura con metanol y después se añade agua para precipitar el producto. El compuesto del título (10 mg, 53%) se recoge por filtración al vacío en forma de un sólido de color blanco. CL-EM: 537,3 (M-1).

10

Ejemplo 93

15



20

25

Ácido 4-[(6-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino]-metil]-2-metil-benzoico

30

Etapa A

A una solución a temperatura ambiente de [5-isopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (2,0 g, 6,64 mmol) en tolueno desgasificado (22 ml) se le añaden 6-cloro-2-metil-3-nitro-piridina (1,15 g, 6,64 mmol), carbonato de cesio (3,25 g, 9,96 mmol), 2-(di-t-butilfosfino)-1,1'-binaftilo (332 mg, 0,833 mmol, al 12,5% en mol) y acetato de paladio (II) (150 mg, 0,666 mmol, al 10% en mol). La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante una noche. La reacción se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra y el residuo se cromatografía (120 g de SiO₂, EtOAc del 0% al 20%/Hexano, produciendo 6-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-3-nitro-piridina (2,78 g, 96%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 6,51 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 5,42 (s, 2H), 3,26 (sept., 1H, J = 7,0 Hz), 2,71 (s, 3H), 1,43 (d, 6H, J = 7,0 Hz).

Etapa B

A una solución a temperatura ambiente de 6-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-3-nitro-piridina (2,78 g, 6,35 mmol) en EtOH/THF (1/1, 200 ml) se le añade óxido de platino (II) (144 mg, 0,636 mmol, al 10% en mol). La mezcla se agita en una atmósfera de gas hidrógeno. Después de 3 h, la reacción se filtra a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentra y el residuo se cromatografía (120 g de SiO₂, EtOAc del 0% al 30%/Hexano, produciendo 6-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridin-3-ilamina (2,28 g, 88%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57-7,51 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,26 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,25 (s, 2H), 3,29 (sept., 1H, J = 7,0 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,40 (d, 6H, J = 7,0 Hz).

Etapa C

A una solución a temperatura ambiente de 6-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridin-3-ilamina (150 mg, 0,369 mmol) en MeOH (6 ml) se le añade éster metílico del ácido 4-formil-2-metil-benzoico (72 mg, 0,406 mmol) y la mezcla se agita durante 10 min. Se añade decaborano (14 mg, 0,0738 mmol). Después de 2 h, se añade formaldehído (2,0 ml, al 37% en peso en agua) y la reacción se agita durante 10 minutos. Se añade una segunda porción de decaborano (14 mg, 0,0738 mmol). Después de 2 h, la reacción se concentra y el residuo se cromatografía (40 g de SiO₂, EtOAc del 0% al 20%/Hexano, produciendo éster metílico del ácido 4-[(6-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridin-3-il)-metil-amino]-metil]-2-metil-benzoico (156 mg, 73%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,77-7,72 (m, 1H), 7,70 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,37 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,27 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,28 (sept. 1H, J = 6,6 Hz), 2,47 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

65

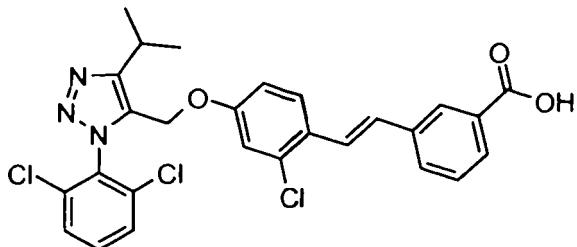
ES 2 340 221 T3

Etapa D

Una solución de éster metílico del ácido 4-[{6-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridin-3-il}-metil-amino]-metil]-2-metilbenzoico (147 mg, 0,251 mmol) en dioxano (2 ml) se trata con una solución de hidróxido de litio (378 ml, 0,756 mmol, 2,0 N en agua) y se calienta a 50°C. Después de 2 h, la reacción se concentra y el residuo se reparte entre Et₂O y agua. La fase acuosa se ajusta a pH ~7 y se extrae con una segunda porción de Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, produciendo el compuesto del título (138 mg, 97%). CL/EM (EN+): 570,0, 100%.

10

Ejemplo 94



25 *Ácido 3-(2-{2-cloro-4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-vinil)-benzoico*

Etapa A

30 A una solución de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (0,100 g, 1 equiv.) y 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (0,11 g, 2 equiv.) en dimetilformamida (3 ml) se le añade carbonato de cesio (0,23 g, 2 equiv.). La reacción se calienta a 100°C durante una noche. La reacción se enfriá a temperatura ambiente y se añade agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 0-10%:tolueno, dando 0,101 g de 2-cloro-4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-benzaldehído. EN/EM m/e 426,1 (M+1).

35

Etapa B

40 A fosfato de trietilo (0,75 ml, 1 equiv.) se le añade 4-(bromometil)benzoato de metilo (1,0 g, 1 equiv.). La reacción se calienta a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente por etapas de alcohol metílico del 0% al 5% al 10%:cloroformo, dando éster metílico del ácido 3-(diethoxy-p-fosforilmethyl)-benzoico (0,763 g).

Etapa C

45 A una solución a 0°C de éster metílico del ácido 3-(diethoxy-p-fosforilmethyl)-benzoico (1,2 g, 4 equiv.) en éter dietílico (15 ml) se le añade hidruro sódico (0,17 g, 4 equiv.). Después de 1 h, se añade 2-cloro-4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-benzaldehído (0,44 g, 1 equiv.) en éter dietílico (5 ml) y la reacción se agita durante una noche. Despues de que se complete, la reacción se interrumpe con agua. La solución acuosa se acidifica con HCl 1 N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de filtro eluyendo con acetato de etilo al 10%:tolueno, dando éster metílico del ácido 3-(2-{2-cloro-4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-vinil)-benzoico (0,459 g).

50

Etapa D

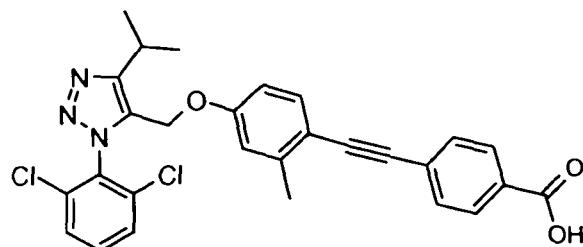
55 A una solución de éster metílico del ácido 3-(2-{2-cloro-4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-fenil}-vinil)-benzoico (0,459 g, 0,825 mmol) en alcohol metílico (20 ml) se le añade una solución 1 N de hidróxido sódico (2,5 ml). La reacción se calienta a refugio moderado durante 1 h y se enfriá a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en agua y la solución acuosa se acidifica con una solución 5 N de ácido clorhídrico, formando un precipitado de color blanco. El sólido se filtra y se seca durante una noche a presión reducida, dando el compuesto del título (0,395 g). EN/EM m/e 542,0 (M+1), 542,0 (M-H); pureza de HPLC: 95,56%.

65

Ejemplo 95

5

10



15 Ácido 4-{[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-feniletinil}-benzoico

Etapa A

A una solución a temperatura ambiente de 5-(4-bromo-3-metil-fenoximetil)-1-(2,6-dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol (50 mg, 0,110 mmol) en DMF (1 ml) se le añaden éster metílico del ácido 4-ethinil-benzoico (18 mg, 0,110 mmol) y trietilamina (107 μ l, 0,770 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica durante 20 minutos con nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añaden dicloro(bistrifenilfosfina)paladio (II) (8 mg, 0,011 mmol, al 10% en mol) y triflato de cinc (II) (40 mg, 0,110 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 80°C. Después de 3 h, la reacción se concentra y el residuo se cromatografía (40 g de SiO₂, EtOAc del 0% al 5%/Hexanos), produciendo éster metílico del ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-feniletinil}-benzoico (38 mg, 64%). CL/EM m/e 534,2 (M+1).

Etapa B

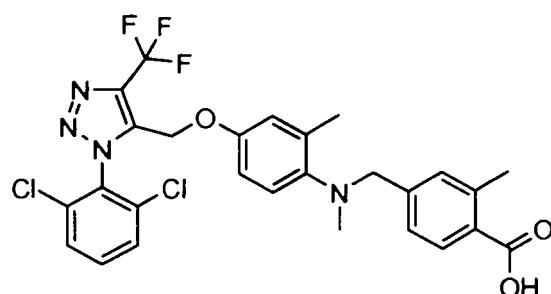
30 A una solución a temperatura ambiente de éster metílico del ácido 4-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-feniletinil}-benzoico (32 mg, 0,0599 mmol) en dioxano (2 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio (90 μ l, 0,180 mmol, 2,0 N en agua). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentra y el residuo se reparte entre Et₂O y agua. El pH de la fase acuosa se ajusta a aproximadamente 4 y la fase acuosa se extrae con una segunda porción de Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran, produciendo el compuesto del título (32 mg, cuant.). CL-EN/EM m/e 520,2 (M+1), pureza de HPLC: 100%.

Ejemplo 96

40

45

50



55 Ácido 4-[{[4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil]-metilamino}-metil]-2-metil-benzoico

Etapa A

60 A una solución de 5-bromometil-1-(2,6-diclorofenil)-4-trifluorometil-1H-triazol (15,65 g, 41,7 mmol) y ácido 4-{{[4-hidroxi-2-metilfenil] metilamino}metil}-2-metilbenzoico, éster metílico (12,49 g, 41,7 mmol) en acetonaítrilo (120 ml) se le añade carbonato potásico (11,54 g, 83,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 90°C durante una noche. Después de 16 h, la reacción se enfriá a temperatura ambiente y se filtra a través de una capa de tierra de diatomeas. El disolvente se retira a presión reducida. El residuo se diluye con MTBE y se lava con NaOH 2 N, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora, produciendo éster metílico del ácido 4-[{[4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil]-metilamino}-metil]-2-metil-benzoico (24,2 g, 97%). EN/EM m/e 593 (M+1).

Etapa B

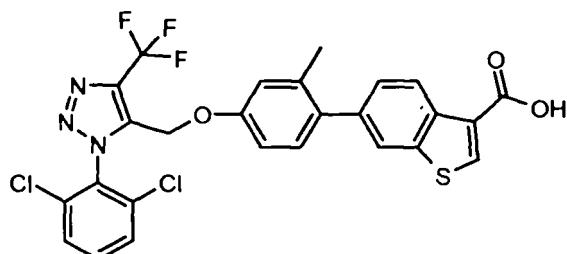
A una solución de éster metílico del ácido 4-[{4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil}-metilamino]-metil]-2-metil-benzoico (24,2 g, 40,7 mmol) en MeOH (150 ml) y THF (150 ml) se añade hidróxido potásico 2 N (102 ml, 203 mmol). La mezcla se calienta a 60°C durante 2 horas. El disolvente se retira a presión reducida. El residuo se diluye con agua, se acidifica a pH 3 con HCl 2 N y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a presión reducida, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se cristaliza en MeOH (20 g, 80%). EN/EM m/e 579 (M+1).

10

Ejemplo 97

Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

20

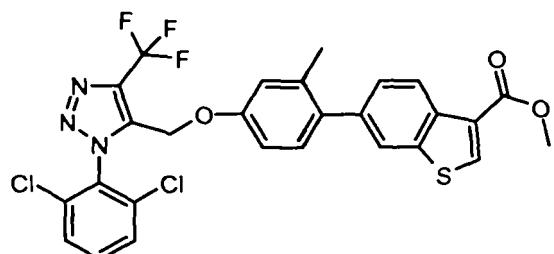


25

Etapa 1

Éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico

40



45

50

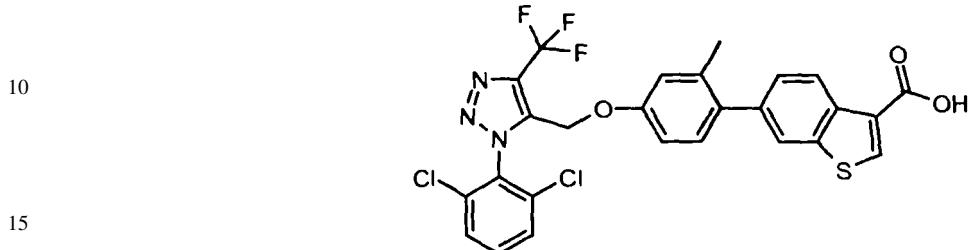
Se burbujea nitrógeno a través de una solución de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (0,2 g, 0,64 mmol) y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (0,16 g, 0,53 mmol) en tolueno (5 ml) durante 10 minutos. Se añade tri-n-butil fosfina (0,2 ml, 0,81 mmol). Se burbujea nitrógeno durante 10 minutos más seguido de la adición de 1,1'-(azocarbonil)-dipiperidina (202 mg, 0,801 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción en bruto se concentra sobre sílice y se cromatografía (40 g de SiO₂, EtOAc del 0% al 30%/Hexanos), produciendo el compuesto del título (0,140 g, 44%). EN/EM m/e 592,0 (M+1).

60

65

Etapa 2

5 *Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico*

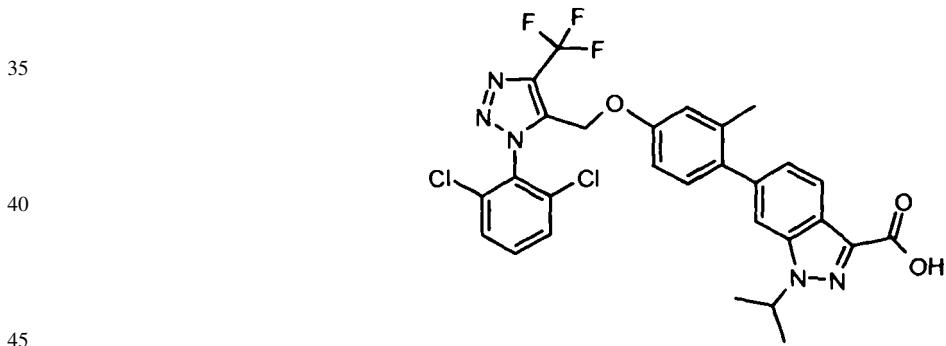


20 A una solución de éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-benzo[b]tiofeno-3-carboxílico (0,14 g, 0,23 mmol) en una mezcla 1:1:1 de THF, metanol y agua (3 ml) se le añade LiOH (0,10 g, 2,36 mmol). La reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se ajusta a pH 3 con HCl 1 N y se extrae con EtOAc, produciendo el compuesto del título (0,09 g, 66%). CL-EN/EM m/e 576,0 (M-1).

25

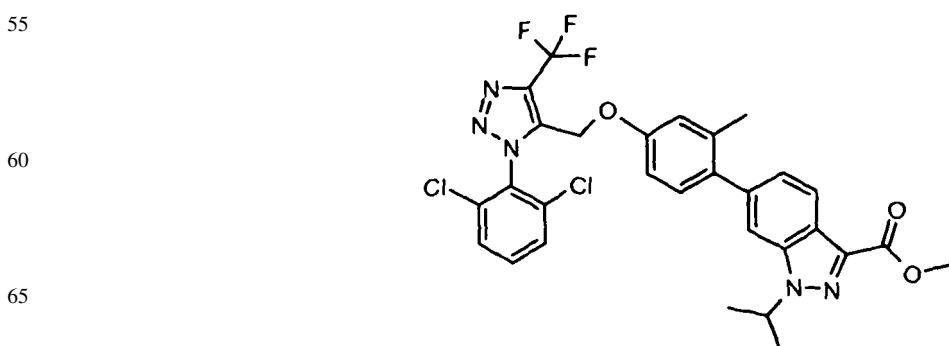
Ejemplo 98

30 *Ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*



Etapa 1

50 *Éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*



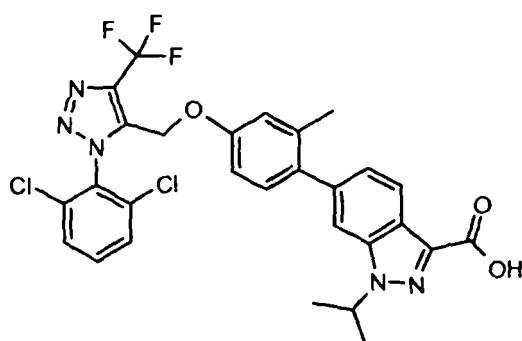
ES 2 340 221 T3

Se burbujea nitrógeno a través de una solución de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (0,25 g, 0,80 mmol) y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (0,2 g, 0,62 mmol) en tolueno (10 ml) durante 10 minutos. Se añade tri-n-butil fosfina (0,21 ml, 1,05 mmol). Se burbujea nitrógeno durante 10 minutos más seguido de la adición de 1,1'-(azocarbonil)-dipiperidina (0,27 g, 1,05 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción en bruto se concentra sobre sílice y se cromatografía (40 g de SiO₂, EtOAc del 0% al 50%/Hexanos), produciendo el compuesto del título (0,28 g, 73%). CL-EN/EM m/e 618,0 (M+1).

Etapa 2

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

15



20

25

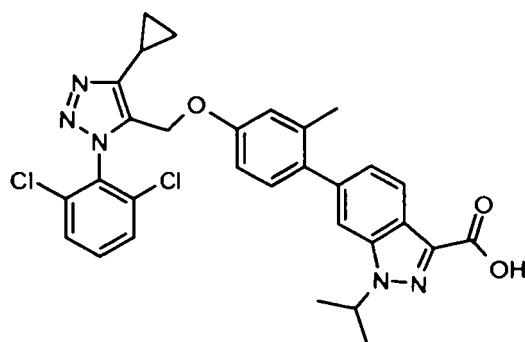
30

A una solución de éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (0,13 g, 0,21 mmol) en una mezcla 1:1:1 de THF, metanol y agua (4,5 ml) se le añade LiOH (0,09 g, 2,10 mmol). La reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se ajusta a pH 3 con HCl 1 N y se extrae con EtOAc, produciendo el compuesto del título (0,12 g, 92%). CL-EN/EM m/e 602,0 (M-1).

Ejemplo 99

40 *Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*

45



50

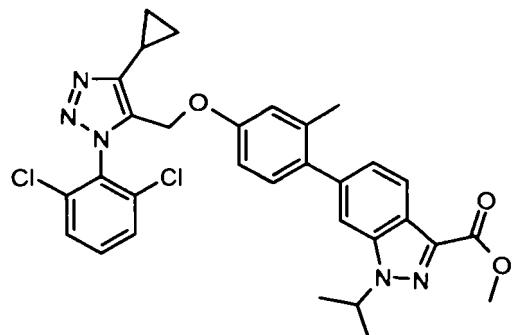
55

60

65

Etapa 1

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



10

15

20

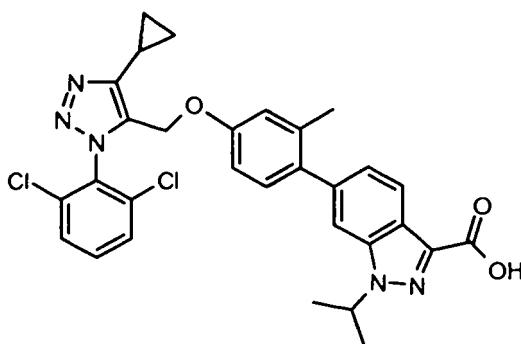
Se burbujea nitrógeno a través de una solución de [5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (0,23 g, 0,80 mmol) y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (0,2 g, 0,62 mmol) en tolueno (10 ml) durante 10 minutos. Se añade tri-n-butil fosfina (0,21 ml, 1,05 mmol). Se burbujea nitrógeno durante 10 min más seguido de la adición de 1,1'-(azocarbonil)-dipiperidina (0,27 g, 1,05 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción en bruto se concentra sobre sílice y se cromatografía (40 g de SiO₂, EtOAc del 0% al 40%/Hexanos), produciendo el compuesto del título (0,11 g, 30%). CL-EN/EM m/e 590,0 (M+1).

30 Etapa 2

35 *Ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico*

40

45



50

55

A una solución de éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico (0,18 g, 0,30 mmol) en una mezcla 1:1:1 de THF, metanol y agua (6,0 ml) se le añade LiOH (0,13 g, 3,0 mmol). La reacción se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se ajusta a pH 3 con HCl 1 N y se extrae con EtOAc, produciendo el compuesto del título (0,12 g, 70%). CL-EN/EM m/e 576,0 (M+1).

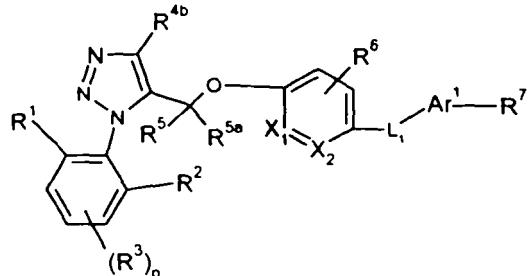
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de

5



10

15

20 en la que

p es 0, 1 ó 2;

X₁ es C o N y X₂ es C o N; con la condición de que X₁ y X₂ no sean N;

25

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, tiohaloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ y halo;

30

R³ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ y halo;R^{4b} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₁-C₆ y alquilcicloalquilo C₄-C₅;

35

R⁵ y R^{5a} se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₃;R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, halo y -NO₂;

40

L₁ se selecciona entre el grupo constituido por un enlace, CR^a=CR^b, etinilo, alquil C₁-C₃-S-, alquil C₁-C₃-O-, N(R^c)-alquilo C₁-C₃ y -alquil C₁-C₃-N(R^c)-, en el que R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo C₁-C₃; y R^c se selecciona independientemente entre el grupo constituido por H, alquilo C₁-C₅, alquilfenilo C₁-C₃ y alquilcicloalquilo C₄-C₈;

45

Ar¹ se selecciona entre el grupo constituido por indolilo, benzotienilo, benzoisotiazolilo, indazolilo, naftilo, fenilo, piridinilo, pirazolilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo y furanilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo constituido por hidroxi, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, halo, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, -Oalquilfenilo C₁-C₂ y NHC(O)R¹⁰;

50

R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por -COOH, -alquil C₁-C₃-COOH, -O-alquil C₁-C₃-COOH, -cicloalquil C₃-C₈-COOH y -CONR¹¹R¹¹;cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁-C₃ y fenilo;

55

cada R¹¹ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₅; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

p es 0 ó 1;

60

X₁ y X₂ son los dos C, o X₁ es N y X₂ es C;R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, CF₃, SCF₃, OCF₃,

65

R³ es hidrógeno, fluoro, cloro, alquilo C₁-C₃, CF₃, SCF₃, u OCF₃;R^{4b} es H, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

ES 2 340 221 T3

cada uno de R⁵ y R^{5a} se selecciona independientemente entre H o alquilo C₁-C₃;

el grupo Ar¹ es fenilo, indolilo, piridinilo, pirrolilo, tienilo, naftilo, tiazolilo, furanilo, pirazolilo, indazolilo, benzoisotiazolilo y benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₂ y haloalquilo C₁-C₃;

R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo o cloro;

L₁ es un enlace, etenilo, -CH(CH₃)₂-S-, C(CH₃)₂-S-, -CH₂O-, -CH₂CH₂O-, -CH(CH₃)O-, -CH(CH₃)CH₂O-, -CH(CH₂CH₃)O-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂NH-, -N(R^c)CH₂-, N(R^c)CH₂CH₂-, o N(R^c)CH₂CH₂CH₂-, en los que R^c es hidrógeno, alquilo C₁-C₂, bencilo o -CH₂CH₂O-CH₂;

R⁷ es COOH, -CH₂COOH, -CH(CH₃)COOH, -ciclopropilCOOH, -C(CH₃)₂COOH, CONH₂, C(O)NHCH₃ o C(O)NHCH₂CH₃;

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo C₁-C₂; y

R¹¹ es hidrógeno o alquilo C₁-C₂.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X₁ y X₂ son los dos C; p es 1; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por cloro, fluoro, trifluorometilo, tiotrifluorometilo y trifluorometoxi; R³ es hidrógeno; R^{4b} es trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; L₁ es etenilo, acetileno, -N(CH₃)CH₂- o -N(CH₃)CH₂CH₂-; R⁵ y R^{5a} son los dos hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, metilo, cloro o bromo; Ar¹ es fenilo, indolilo, indazolilo, benzotienilo o benzoisotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y ciclopropoxi; y R⁷ es COOH.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X₁ y X₂ son los dos C; p es 1; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por cloro, fluoro, trifluorometilo, tiotrifluorometilo y trifluorometoxi; R³ es hidrógeno; R^{4b} es trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; L₁ es -N(CH₃)CH₂- o -N(CH₃)CH₂CH₂-; R⁵ y R^{5a} son los dos hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo o cloro; Ar¹ es fenilo, benzoisotiazolilo, indolilo o benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y ciclopropoxi; y R⁷ es COOH.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4, en el que X₁ y X₂ son los dos C; p es 1; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, trifluorometilo, tiotrifluorometilo y trifluorometoxi; R³ es hidrógeno; R^{4b} es trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; L₁ es -N(CH₃)CH₂- o -N(CH₃)CH₂CH₂-; R⁵ y R^{5a} son los dos hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo o cloro; Ar¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y ciclopropoxi; y R⁷ es COOH.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X₁ y X₂ son los dos C; p es 1; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, trifluorometilo, tiotrifluorometilo y trifluorometoxi; R³ es hidrógeno; R^{4b} es trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; L₁ es un enlace, -N(CH₃)CH₂- o -N(CH₃)CH₂CH₂-; R⁵ y R^{5a} son los dos hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo o cloro; Ar¹ es fenilo, benzoisotiazolilo, indazolilo, indolilo o benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y ciclopropoxi; y R⁷ es COOH.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 4, en el que X₁ y X₂ son los dos C; p es 1; R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, cloro, fluoro, trifluorometilo, tiotrifluorometilo y trifluorometoxi; R³ es hidrógeno; R^{4b} es trifluorometilo, isopropilo o ciclopropilo; L₁ es -N(CH₃)CH₂- o -N(CH₃)CH₂CH₂-; R⁵ y R^{5a} son los dos hidrógeno; R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo o cloro; Ar¹ es benzoisotiazolilo, indazolilo, indolilo o benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado independientemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi y ciclopropoxi; y R⁷ es COOH.

8. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

Ácido 4-[({4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil}-metilamino)-metil]-2-metil-benzoico,

Ácido 3-[({4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico,

Ácido 3-[({4-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico,

ES 2 340 221 T3

Ácido 4-[({4-[5-isopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico,

5 Ácido 4-[({4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-2-metil-benzoico,

Ácido 3-[({4-[3-(2-cloro-6-fluoro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-metil-amino)-metil]-benzoico,

10 Ácido 4-[({6-[5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-piridin-3-il}-metil-amino)-metil]-2-metil-benzoico,

o su sal farmacéuticamente aceptable.

15 9. El compuesto ácido 4-[({4-[3-(2,6-diclorofenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metilfenil}-metilamino)-metil]-2-metil-benzoico.

20 10. El compuesto ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-isopropil-1H-indazol-3-carboxílico.

11. El compuesto ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-2-metil-fenil}-1-iso-propil-1H-indazol-3-carboxílico.

25 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo, diluyente o excipiente.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en terapia.

30 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de la dislipidemia.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de la aterosclerosis.

35

40

45

50

55

60

65