

PCF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10-2335

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MODULAR EL RECEPTOR
FARNESOIDE X (FXR)

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 12 de Enero de 2010

P2009/000193

Cw
16-02-2010

no Ex. 10

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & C

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 10-002335-00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:18:50 Dep: 2020 DIR NUL VASOR
Tra: 11 PATENTILYII Lve: 378 FASLNACIONALI
Act: 411 PRI SI NIACION Folios: 292

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000193

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/069719 Fecha Julio 11, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/012125 Fecha Enero 22, 2009

6

Título (54) COMPUESTOS Y MÉTODOS PARA MODULAR EL RECEPTOR
FARNESOIDE X (FXR)

Clasificación Internacional (51) C07D 261/08, C07D 413/12, A61P 31/42, A61P
3/06

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Julio 16, 2007

(31) Número de Solicitud

60/949,974

9

Comprobante de pago No. 10-1.937

Fecha Enero 7 de 2010

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-128.249

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

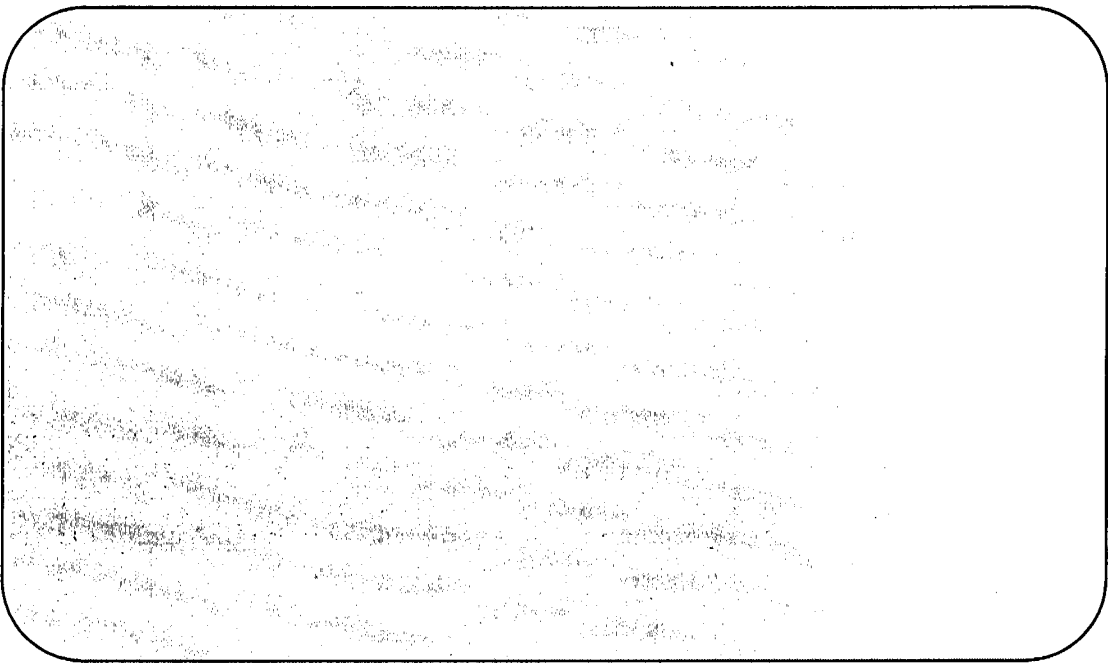
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS P. OLARTE

FIRMA:

C.C. 99.782.747 Bta T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2008/069719

1. **Michael James GENIN,**
9548 Greenthread Drive, Zionsville,
Indiana, 46077
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Francisco Javier AGEJAS-CHICHARRO,**
Lilly, S. A.
Avenida de la Industria 30,
E-28108, Alcobendas, Madrid,
España
Nacionalidad: Española
3. **Ana Belén BUENO MELENDO,**
Lilly, S. A., Avenida de la Industria 30,
E-28108, Alcobendas, Madrid,
España
Nacionalidad: Española
4. **Rudolph Peter MANNINEN,**
717 Homestead Way, Brownsburg,
Indiana 46112
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense
5. **Alan M. WARSHAWSKY,**
13828 Springmill Ponds Circle, Carmel,
Indiana 46032
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

885100

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1,937
FECHA : ENERO 7 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002335- -00000-0000

Fecha: 2010-01-07 10:49:50 - Depto. 20,971,000,000 - 2010-01-07 10:49:50
Tipo: 11 - PATENTE DE INVENCIÓN - Folio: 3/3 FASE NACIONAL
Act: 411 - PRESENTACION - Folio: 292

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	131167820	07/01/2010	5.130.000.00

***** CONCEPTO *****

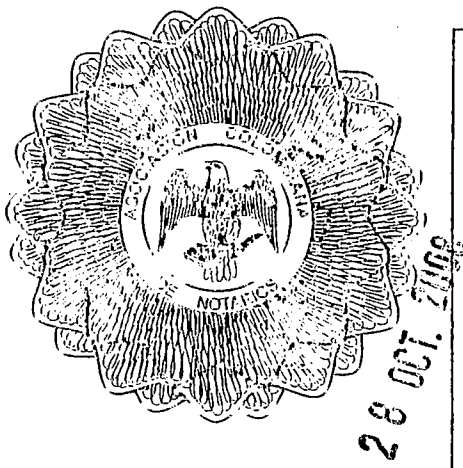
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554.000.00
		TOTAL :	\$ 554.000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

WK 9397304



ESCRITURA PUBLICA NUMERO : (1 2 2 7)

MIL DOSCIENTOS VEINTISIETE -----

En la ciudad de Bogotá, Distrito
Capital, República de Colombia, a los
Veintiocho -- (28) días del mes de
Octubre -- -- del año dos mil ocho

(2008), ante mi MARIA EUGENIA

ROJAS DE URUETA NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL
CIRCULO DE BOGOTA, se otorgó la escritura pública que se
consigna en los siguientes términos:-----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACION DE PODER.-----

JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS Y CARLOS REINALDO
OLARTE GARCIA.-----

C.C. No. 79.376.996 Y 79.782.747.-----

Comparecieron JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS, mayor de edad,
vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía
número 79.376.996 de estado civil casado con sociedad conyugal
vigente y CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA, mayor de
edad, vecino de Bogotá, identificado con la cédula de
ciudadanía número 79.782.747, de estado civil casado con
sociedad conyugal vigente, obrando en sus propios nombres y
dijeron:-----

PRIMERO.- Que presentan para su protocolización y custodia en
los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta
escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder y
sus traducciones los cuales son del siguiente tenor:-----

PODER-----

El suscrito ELI LILLY AND COMPANY, domiciliado en Lilly
Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285 US por medio del

presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri, poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de patentes, modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial o extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones y demandas que por motivo de encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultades para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.-----

Firma (ilegible) -----

Fecha 17 July 2003 -----

City, Country/ Ciudad, País: Indianápolis, Indiana, United Status of America.- -----

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.- -----

APOSTILLA EN PODER DE DE REPRESENTACION DE ELI LILLY
AND COMPANY.

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapoles, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Meter G. Stringer, Director Ejecutivo y patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.- -----

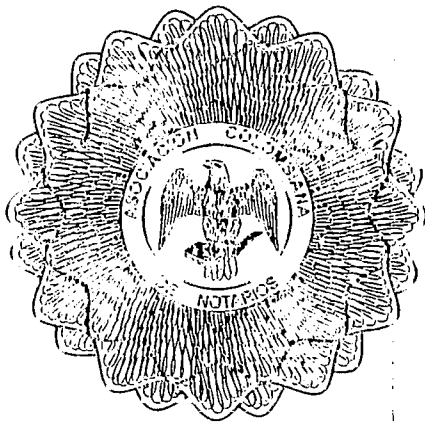
Todd Rokita Secretario de Estado,-----

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana-----

APOSTILLA

(Convencion de la Haya del 5 octubre 1961)

WK 9397305



1. País: Estados Unidos de América-
este documento público -----
2. Ha sido firmado por: Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario
de la Corte del Circuito en y para el
condado Jonson -----
- 4 Lleva el sello del Secretario de la Corte

del Circuito en y para el estado de Indiana -----

Certificado

5. En: Indianapoles, Indiana -----
6. El: 22 de julio de 2003.-----
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8 No. A2003-1279-----
9. Gran Sello del Estado de Indiana -----
10. Firma ilegible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana
- * Vigente desde el 1 de mayo de 2003, todas las apostillas de
Secretario y de Estado de Indiana tienen el sello impreso
electrónicamente.-----
- The Statehouse, Indianapoles, Indiana 46204, (307) 232-6531, fax
(317) 233-3283- -----

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario
Catherine Michel certifica que Meter G. Stringer, domiciliado en
7620 Castleton Faros, West Drive Indianápolis, Indiana- 46256
Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes
Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianápolis,
Indiana, Estados Unidos.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial inglés-
Español- Inglés-----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.- -----

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento:
Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de
Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder

otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité Ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.-----

Firma del notario público Catherine Michel certifica sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008- residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana.-----

Es traducción fiel de inglés, con copia archivo para confrontación, Bogotá 28 de julio-2003.-----

MARLEN NEIRA CASTRO Traductor e Intérprete Oficial Inglés-Español- Inglés -----

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987.-----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de dichos documentos al protocolo de ésta notaría para que de su tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

Se advierte que la protocolización de documentos no da mayor fuerza o autenticidad de la que tienen dichos documentos.-----

Esta escritura pública fue firmada fuera del Despacho Notarial, de conformidad con el artículo 12 del Decreto 2.148 de 1.983. -----

Se advirtió a los otorgantes de esta escritura de la obligación que tienen de leer la totalidad de su texto, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados, con el fin de aclarar, modificar o corregir lo pertinente antes de firmarla, la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto, en consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por errores o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma de (el, los) otorgante(s) y de la notaría, en tal caso, este (os) debe(n) ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por todos los que intervinieron en la inicial y sufragada por los mismos (artículo 35, decreto ley 960 de 1970).-----

ELI LILLY AND COMPANY

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

- [illegible]

5. En Indianapolis, Indiana 6. El 22 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8. No. A2003- 11270

9. Gran Sello del Estado de Indiana

10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

1270
1271
1272
1273
1274
1275
1276
1277
1278
1279
1280
1281
1282
1283
1284
1285
1286
1287
1288
1289
1290
1291
1292
1293
1294
1295
1296
1297
1298
1299
1300
1301
1302
1303
1304
1305
1306
1307
1308
1309
1310
1311
1312
1313
1314
1315
1316
1317
1318
1319
1320
1321
1322
1323
1324
1325
1326
1327
1328
1329
1330
1331
1332
1333
1334
1335
1336
1337
1338
1339
1340
1341
1342
1343
1344
1345
1346
1347
1348
1349
1350
1351
1352
1353
1354
1355
1356
1357
1358
1359
1360
1361
1362
1363
1364
1365
1366
1367
1368
1369
1370
1371
1372
1373
1374
1375
1376
1377
1378
1379
1380
1381
1382
1383
1384
1385
1386
1387
1388
1389
1390
1391
1392
1393
1394
1395
1396
1397
1398
1399
1400
1401
1402
1403
1404
1405
1406
1407
1408
1409
1410
1411
1412
1413
1414
1415
1416
1417
1418
1419
1420
1421
1422
1423
1424
1425
1426
1427
1428
1429
1430
1431
1432
1433
1434
1435
1436
1437
1438
1439
1440
1441
1442
1443
1444
1445
1446
1447
1448
1449
1450
1451
1452
1453
1454
1455
1456
1457
1458
1459
1460
1461
1462
1463
1464
1465
1466
1467
1468
1469
1470
1471
1472
1473
1474
1475
1476
1477
1478
1479
1480
1481
1482
1483
1484
1485
1486
1487
1488
1489
1490
1491
1492
1493
1494
1495
1496
1497
1498
1499
1500
1501
1502
1503
1504
1505
1506
1507
1508
1509
1510
1511
1512
1513
1514
1515
1516
1517
1518
1519
1520
1521
1522
1523
1524
1525
1526
1527
1528
1529
1530
1531
1532
1533
1534
1535
1536
1537
1538
1539
1540
1541
1542
1543
1544
1545
1546
1547
1548
1549
1550
1551
1552
1553
1554
1555
1556
1557
1558
1559
1560
1561
1562
1563
1564
1565
1566
1567
1568
1569
1570
1571
1572
1573
1574
1575
1576
1577
1578
1579
1580
1581
1582
1583
1584
1585
1586
1587
1588
1589
1590
1591
1592
1593
1594
1595
1596
1597
1598
1599
1600
1601
1602
1603
1604
1605
1606
1607
1608
1609
1610
1611
1612
1613
1614
1615
1616
1617
1618
1619
1620
1621
1622
1623
1624
1625
1626
1627
1628
1629
1630
1631
1632
1633
1634
1635
1636
1637
1638
1639
1640
1641
1642
1643
1644
1645
1646
1647
1648
1649
1650
1651
1652
1653
1654
1655
1656
1657
1658
1659
1660
1661
1662
1663
1664
1665
1666
1667
1668
1669
1670
1671
1672
1673
1674
1675
1676
1677
1678
1679
1680
1681
1682
1683
1684
1685
1686
1687
1688
1689
1690
1691
1692
1693
1694
1695
1696
1697
1698
1699
1700
1701
1702
1703
1704
1705
1706
1707
1708
1709
1710
1711
1712
1713
1714
1715
1716
1717
1718
1719
1720
1721
1722
1723
1724
1725
1726
1727
1728
1729
1730
1731
1732
1733
1734
1735
1736
1737
1738
1739
1740
1741
1742
1743
1744
1745
1746
1747
1748
1749
1750
1751
1752
1753
1754
1755
1756
1757
1758
1759
1760
1761
1762
1763
1764
1765
1766
1767
1768
1769
1770
1771
1772
1773
1774
1775
1776
1777
1778
1779
1780
1781
1782
1783
1784
1785
1786
1787
1788
1789
1790
1791
1792
1793
1794
1795
1796
1797
1798
1799
1800
1801
1802
1803
1804
1805
1806
1807
1808
1809
1810
1811
1812
1813
1814
1815
1816
1817
1818
1819
1820
1821
1822
1823
1824
1825
1826
1827
1828
1829
1830
1831
1832
1833
1834
1835
1836
1837
1838
1839
1840
1841
1842
1843
1844
1845
1846
1847
1848
1849
1850
1851
1852
1853
1854
1855
1856
1857
1858
1859
1860
1861
1862
1863
1864
1865
1866
1867
1868
1869
1870
1871
1872
1873
1874
1875
1876
1877
1878
1879
1880
1881
1882
1883
1884
1885
1886
1887
1888
1889
1890
1891
1892
1893
1894
1895
1896
1897
1898
1899
1900
1901
1902
1903
1904
1905
1906
1907
1908
1909
1910
1911
1912
1913
1914
1915
1916
1917
1918
1919
1920
1921
1922
1923
1924
1925
1926
1927
1928
1929
1930
1931
1932
1933
1934
1935
1936
1937
1938
1939
1940
1941
1942
1943
1944
1945
1946
1947
1948
1949
1950
1951
19

10

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Hali Keva (

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City, Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María**

Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

NOTARIA VERONICA OLIVERA
BOGOTA - COLOMBIA
17 JUL 2003



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



APOSTILLE

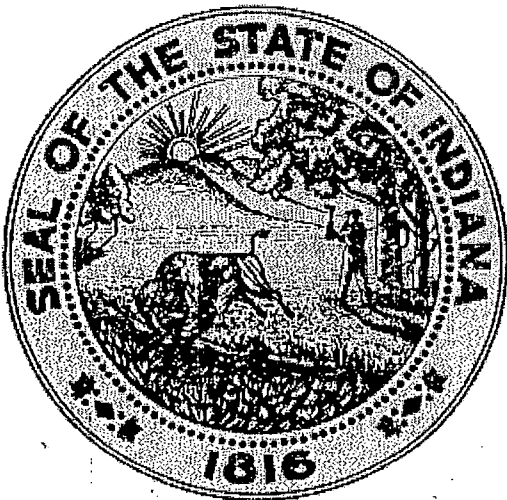
(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second day of July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. *A2003- 11279*
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.clarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
/ 7 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive,
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer

mayor de edad y domiciliado

Indianapolis, Indiana 46256 US
suscrito el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4. Que

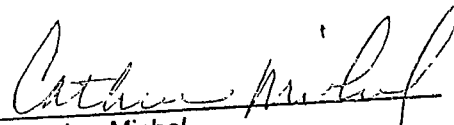
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

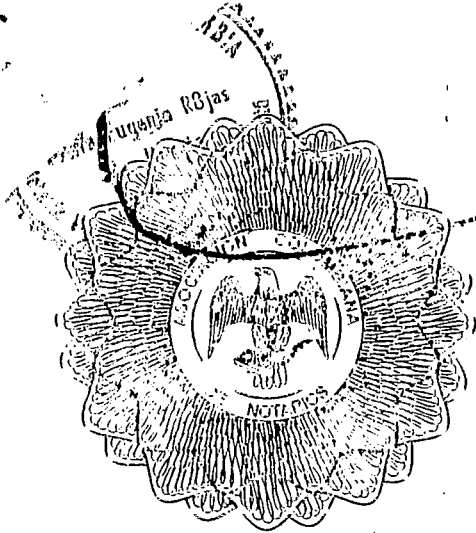
4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

BOGOTÁ, VEINTISETE
de Julio del 2003
Alfredo Eugenio Rojas de Huelva


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

WK 9397306



ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. ---Se

utilizaron las hojas de papel Notarial Nos. WK 9397304, WK 9397305 Y WK 9397306 .

DERECHOS LEGALES: \$ 39.630.00

RESOLUCION 8850 DE 2007

IVA \$ 10.781.00

James Ian Raisbeck Llínas



JAMES IAN RAISBECK LLÍNAS

C.C.No. 79.376.996 BOGOTÁ

TEL: 601-7700

Carlos Reinaldo Olarte García



CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

C.C.No. 79.782.747 BOGOTÁ.

TEL: 601-7700

Maria Eugenia Rojas de Urqueta

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTÁ

redb.



Es fiel y Segunda (2ª)
fotocopia de la Escritura Pública No. 1-227
de fecha 28 de Octubre de 2008
tomada de su original que expido en
Seis (6) hojas útiles de papel
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) en destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 28 OCT 2008
El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá

[Handwritten signature]



ESPACIO EN BLANCO

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 January 2009 (22.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/012125 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 261/08 (2006.01) A61K 31/42 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)

(74) Agents: GINAH, Francis, O. et al.; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 46206-6288 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2008/069719

(22) International Filing Date: 11 July 2008 (11.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/949,974 16 July 2007 (16.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GENIN, Michael, James [US/US]; 9548 Greenthread Drive, Zionsville, Indiana 46077 (US). AGEJAS-CHICHARRO, Francisco, Javier [ES/ES]; Lilly, S. A., Avenida de la Industria 30, E-28108 Alcobendas, Madrid (ES). BUENO MELENDO, Ana, Belen [ES/ES]; Lilly, S. A., Avenida de la Industria 30, E-28108 Alcobendas, Madrid (ES). MANNINEN, Peter, Rudolph [US/US]; 717 Homestead Way, Brownsburg, Indiana 46112 (US). WARSHAWSKY, Alan, M. [US/US]; 13328 Springmill Ponds Circle, Carmel, Indiana 46032 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

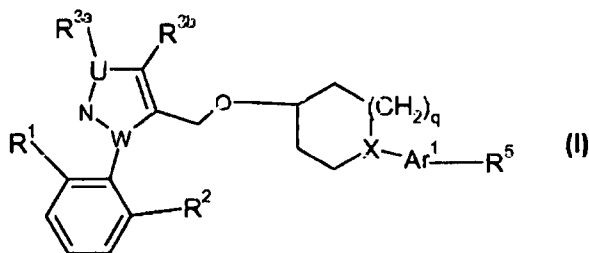
Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report

(54) Title: COMPOUNDS AND METHODS FOR MODULATING FXR



(57) Abstract: Compounds of formula (I): formula (I) wherein variables are as defined herein and their pharmaceutical compositions and methods of use are disclosed as useful for treating dyslipidemia and diseases related to dyslipidemia.

WO 2009/012125 A1

-1-

COMPOUNDS AND METHODS FOR MODULATING FXR

FIELD OF THE INVENTION

The current invention relates to the fields of medicinal chemistry, pharmacology, and medicine. Specifically, the invention relates to novel compounds useful for the treatment dyslipidemia and diseases related to dyslipidemia.

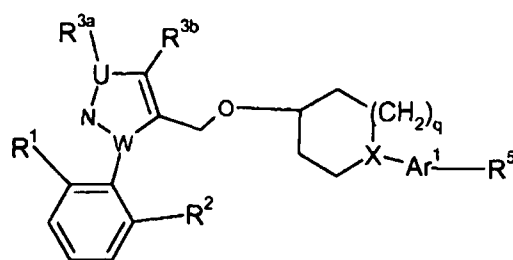
Dyslipidemia and diseases related to dyslipidemia e.g. atherosclerosis, coronary artery disease, stroke, etc., are major causes of death, morbidity, and economic loss. Plasma lipids, especially cholesterol fractions, are recognized as having a significant role in cardiovascular health. Favorable modulation of plasma lipids such as triglycerides, HDL cholesterol, and LDL cholesterol is desirable.

Numerous efforts are underway to provide safe and efficacious molecular entities for the treatment of diseases related to dyslipidemia. For example, patent application WO 2004/048349 A1 discloses compounds purportedly useful as farnesoid X receptor (FXR) agonists. PCT international application WO2007/092751 A3 discloses isoxazole compounds useful for modulating FXR. PCT International application WO 2007/140174 A2 discloses aryltriazole derivatives as FXR modulators and their preparation, pharmaceutical compositions, and use in the treatment of dyslipidemia and related diseases.

FXR agonists are ligands for a nuclear receptor that regulates the transcription of genes that control triglyceride, cholesterol, and carbohydrate metabolism. The above efforts and others notwithstanding, there remains a need to discover and develop compounds that are believed to be potent and efficacious (based on *in-vitro* and *in-vivo* models) agonists of FXR. Such compounds would be useful for the treatment of disorders characterized by or resulting from an undesirable lipid profile including dyslipidemia and related diseases e.g., atherosclerosis.

The present invention provides a compound of formula I

-2-



I

wherein:

q is 1 or 2, provided that when X is C, q is 1;

U is O, N or C; provided that when U is O or N, R^{3a} is absent; and provided that when U is N or C, the UN bond is a double bond; and provided that when W is C, the WN bond is a double bond;

W is C or N;

X is C or N;

R¹ is chloro, fluoro, or trifluoromethoxy;

R² is hydrogen chloro, fluoro, or trifluoromethoxy;

R^{3a} is hydrogen, or absent;

R^{3b} is trifluoromethyl, cyclopropyl or isopropyl; Ar¹ is selected from the group consisting of 6-indolyl, 6-benzothieryl, 4-naphthyl, 4-phenyl, and 2-pyridinyl, each optionally substituted with one or two groups independently selected from the group consisting of methyl, ethyl, and phenyl; and

R⁵ is COOH; or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer or mixture thereof.

The compounds of the present invention are agonists of FXRs. The compounds of present invention are useful for beneficially altering lipid profiles including but not limited to lowering total cholesterol levels, lowering LDL cholesterol levels, lowering VLDL cholesterol levels, raising HDL cholesterol levels, and /or lowering triglyceride levels. Thus, the present invention provides a method for treating FXR mediated conditions such as dyslipidemia and diseases related to dyslipidemia comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention to a patient in need thereof.

-3-

The present invention also provides a method for treating atherosclerosis comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of the present invention to a patient in need thereof.

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also relates to compounds of the present invention for use in therapy, in particular for use in treating dyslipidemia and related diseases. The present invention also relates to compounds of the present invention for use in treating atherosclerosis.

The present invention also relates to the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of dyslipidemia or related diseases. The present invention also relates to the use of a compound of the present invention in the manufacture of a medicament for the treatment of atherosclerosis.

The term "dyslipidemia" as used herein refers to an abnormality in, or abnormal amounts of lipids and lipoproteins in the blood and the disease states resulting, caused by, exacerbated by, or adjunct to such abnormality (see *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 29th edition, W.B Saunders publishing Company, New York, NY). Disease states encompassed within the definition of dyslipidemia as used herein include hyperlipidemia, hypertriglyceremia, low plasma HDL, high plasma LDL, high plasmaVLDL, liver cholestasis, and hypercholesterolemia.

The phrase "diseases related to dyslipidemia" as used herein refers to diseases including but not limited to atherosclerosis, thrombosis, coronary artery disease, stroke, and hypertension. Diseases related to dyslipidemia also include metabolic diseases such as obesity, diabetes, insulin resistance, and complications thereof. Complications of diabetes include but are not limited diabetic retinopathy.

As used herein, the term "therapeutically effective amount" means an amount of a compound of the invention that is part of an approved therapeutic regimen, or is determined by a qualified prescriber to be sufficient taken as directed, for treating a condition herein described.

Compounds of the invention may possess one or more chiral centers, and thus, may exist in optically active forms. All such optically active forms or stereoisomers are

-4-

within the ambit of the present invention. If a particular stereoisomer is desired, it can be prepared by methods well known in the art.

Preferably R^1 is chloro or trifluoromethoxy.

Preferably, R^2 is chloro or H.

Preferably R^{3b} is cyclopropyl or isopropyl.

A preferred Ar^1 group is an optionally substituted 4-phenyl, 2-pyridinyl, 6-benzothienyl or 6-indolyl. More preferred Ar^1 is an optionally substituted 4-phenyl, 6-indolyl, or 6-benzothienyl. Most preferred Ar^1 is optionally substituted 4-phenyl or 6-indolyl. Preferably Ar^1 is optionally substituted with a group selected from the group consisting of methyl, ethyl and phenyl. A more preferred optional substituent is methyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein: R^1 is chloro or trifluoromethoxy; R^2 is hydrogen or chloro; R^{3a} is hydrogen or absent; R^{3b} is cyclopropyl or isopropyl and Ar^1 group is 4-phenyl, 2-pyridinyl, 6-indolyl, or 6-benzothienyl each optionally substituted with a group selected from methyl or trifluoromethyl or phenyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein q is 1; R^1 is chloro or trifluoromethoxy; R^2 is hydrogen or chloro; R^{3b} is cyclopropyl and Ar^1 group is 4-phenyl, 2-pyridinyl, or 6-indolyl, each optionally substituted with methyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein q is 2; R^1 is chloro or trifluoromethoxy; R^2 is hydrogen or chloro; R^{3b} is cyclopropyl; X is N and Ar^1 group is 4-phenyl, 2-pyridinyl, or 6-indolyl, each optionally substituted with methyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein U is oxygen, and W is carbon forming an isoxazole ring; R^1 is chloro or trifluoromethoxy; R^2 is hydrogen or chloro; R^{3a} is absent and R^{3b} is cyclopropyl and Ar^1 group is 4-phenyl, 2-pyridinyl, 6-indolyl or 6-benzothienyl each optionally substituted with methyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein: U and W are both nitrogen forming a triazole ring; R^1 is chloro or trifluoromethoxy; R^2 is hydrogen or chloro; R^{3a} is absent and R^{3b} is cyclopropyl or isopropyl and Ar^1 group is 4-phenyl, 6-indolyl or 6-benzothienyl, each optionally substituted with methyl or phenyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein: U is carbon, W is nitrogen forming a pyrazole ring; R^1 is chloro or trifluoromethoxy; R^2 is hydrogen or chloro; R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is cyclopropyl, or isopropyl and Ar^1 group is 4-phenyl, 6-indolyl or 6-benzothienyl, each optionally substituted with methyl or phenyl.

-5-

Also preferred is a compound of formula I wherein q is 1; U is oxygen, and W is carbon forming an isoxazole ring; R¹ is chloro or trifluoromethoxy; R² is hydrogen or chloro; R^{3a} is absent and R^{3b} is cyclopropyl; X is C and Ar¹ group is 4-phenyl, 2-pyridinyl, 6-indolyl or 6-benzothienyl each optionally substituted with methyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein: q is 1; U and W are both nitrogen forming a triazole ring; R¹ is chloro or trifluoromethoxy; R² is hydrogen or chloro; R^{3a} is absent and R^{3b} is cyclopropyl or isopropyl; X is C and Ar¹ group is 4-phenyl, 6-indolyl or 6-benzothienyl, each optionally substituted with methyl or phenyl.

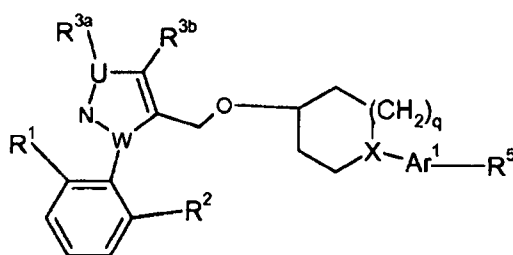
Also preferred is a compound of formula I wherein q is 1; U is carbon, W is nitrogen forming a pyrazole ring; R¹ is chloro or trifluoromethoxy; R² is hydrogen or chloro; R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is cyclopropyl, or isopropyl; X is C and Ar¹ group is 4-phenyl, 6-indolyl or 6-benzothienyl, each optionally substituted with methyl or phenyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein U is oxygen, and W is carbon forming an isoxazole ring; R¹ is chloro or trifluoromethoxy; R² is hydrogen or chloro; R^{3a} is absent and R^{3b} is cyclopropyl; X is N and Ar¹ group is 4-phenyl, 2-pyridinyl, 6-indolyl or 6-benzothienyl each optionally substituted with methyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein: U and W are both nitrogen forming a triazole ring; R¹ is chloro or trifluoromethoxy; R² is hydrogen or chloro; R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is cyclopropyl or isopropyl; X is N and Ar¹ group is 4-phenyl, 6-indolyl or 6-benzothienyl, each optionally substituted with methyl or phenyl.

Also preferred is a compound of formula I wherein: U is carbon, W is nitrogen forming a pyrazole ring; R¹ is chloro or trifluoromethoxy; R² is hydrogen or chloro; R^{3a} is hydrogen and R^{3b} is cyclopropyl, or isopropyl; X is N and Ar¹ group is 4-phenyl, 6-indolyl or 6-benzothienyl, each optionally substituted with methyl or phenyl.

The present invention also provides a compound of formula Ia



Ia

wherein:

-6-

q is 1 or 2, provided that when X is C, q is 1;

U is O, N or C; provided that when U is O or N, R^{3a} is absent; and provided that when U is N or C, the UN bond is a double bond; provided that U and W are not simultaneously C; and provided that when W is C, the WN bond is a double bond; and wherein UN and WN are not simultaneously double bonds;

W is C or N;

X is C or N;

R¹ is chloro, fluoro, or trifluoromethoxy;

R² is hydrogen chloro, fluoro, or trifluoromethoxy;

R^{3a} is hydrogen, or absent;

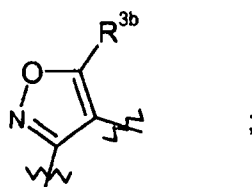
R^{3b} is trifluoromethyl, cyclopropyl or isopropyl;

Ar¹ is selected from the group consisting of indolyl, benzothienyl, naphthyl, phenyl, benzoisothiazolyl, indazolyl, and pyridinyl, each optionally substituted with a group selected from the group consisting of methyl, ethyl, and phenyl; and

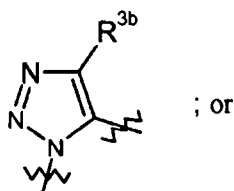
R⁵ is -COOH; or a pharmaceutically acceptable salt, or enantiomer thereof.

Preferred is a compound of formula I or Ia wherein:

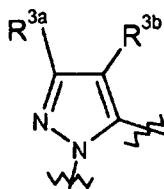
U is O and W is C forming an isoxazole ring:



U and W are both N forming a triazole ring:

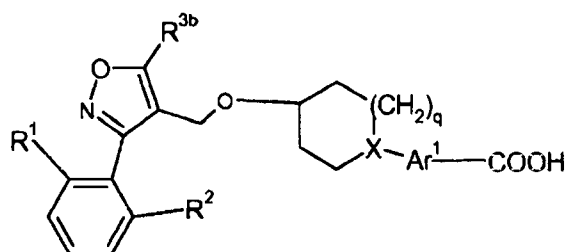


U is C and W is N forming a pyrazole ring:



-7-

The present invention further provides a compound of formula II



II

wherein:

q is 1 or 2;

R¹ is chloro, fluoro, or trifluoromethoxy;

R² is hydrogen chloro, fluoro, or trifluoromethoxy;

R³ᵇ is trifluoromethyl, cyclopropyl or isopropyl;

X is C or N, provided that when X is C, q is 1;

Ar¹ is selected from the group consisting of indolyl, benzothienyl, naphthyl, phenyl, benzoisothiazolyl, indazolyl, and pyridinyl, each optionally substituted methyl or phenyl; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

A preferred compound of the invention is a compound of formula I, Ia or II wherein R¹ is chloro or trifluoromethoxy and R² is hydrogen or chloro. Preferably R¹ and R² are both Chloro or R¹ is trifluoromethoxy and R² is hydrogen.

A preferred compound of the invention is a compound of formula I, Ia or II wherein R³ᵇ is cyclopropyl or isopropyl. Preferably R³ᵇ is cyclopropyl.

A preferred compound of the invention is a compound of formula Ia or II wherein Ar¹ is 6-benzoisothiazolyl, 5-benzothienyl, 6-benzothienyl, 6-indazolyl, 5-indolyl or 6-indolyl, 4-phenyl and 2-pyridinyl, each optionally substituted with methyl or phenyl. Preferably Ar¹ is 6-benzoisothiazolyl, 5-benzothienyl, 6-benzothienyl, 6-indazolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, or 4-phenyl, each optionally substituted with methyl. Most preferably Ar¹ group is 5-benzothienyl, 6-benzothienyl, 5-indolyl, 6-indolyl or 4-phenyl, each optionally substituted with methyl.

A preferred compound of the invention is a compound of formula I, Ia or II wherein q is 1 and X is N.

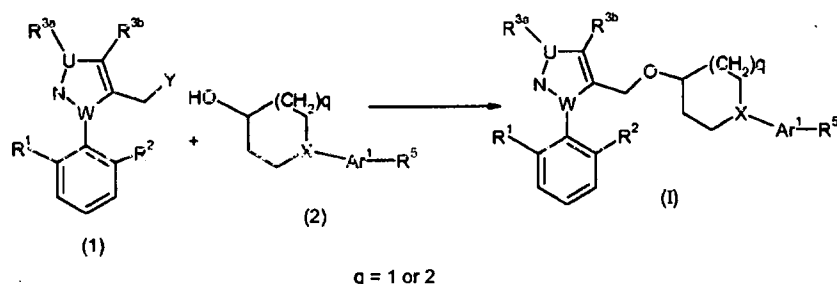
A preferred compound of the invention is a compound of formula I, Ia or II wherein q is 1 and X is C.

-8-

A preferred compound of the invention is a compound of formula I, Ia or II wherein q is 2 and X is N.

The compounds of the invention (formula I, Ia or II) may be prepared by the combination of a variety of stepwise procedures known in the art including those described below. Compounds of formula II are prepared according to the schemes below when $U=O$, R^{3a} is absent, and W is C; or wherein an isoxazole ring is specifically being prepared. The products of each step in the schemes below can be recovered by conventional methods including extraction, evaporation, precipitation, chromatography, filtration, trituration, crystallization, and the like. In the scheme below all substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined and suitable reagents are well known and appreciated in the art.

Scheme 1



Scheme 1 depicts the reaction of an appropriate compound of formula (1) with an appropriate compound of formula (2) to give a compound of formula I or II where X is N.

Thus, an appropriate compound of formula (1) in which R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , q, and R^5 are defined for formula I and Y is a leaving group and an appropriate compound of formula (2) is one in which R^5 , and Ar¹ are as defined in formula (I) or a group which gives rise to R^5 as defined in formula (I), for example, by formation of an ester, amide, sulfonamide, or acid are reacted to form the compound of formula (I) with appropriate protections and/or deprotections or other processing steps known to one of skill in the art or disclosed herein. Suitable leaving groups are well-known in the art and include halides, particularly chloro, bromo, and iodo; and sulfonate esters, such as brosyl, tosyl, methanesulfonyl, and trifluoromethane sulfonyl.

For example, a compound of formula (1) is reacted with a compound of formula (2) in a suitable solvent, such as acetonitrile, dimethylformamide, dimethylsulfoxide,

-9-

tetrahydrofuran, pyridine, methylethyl ketone and the like. As will be readily appreciated an excess of a suitable base such as sodium hydride, potassium carbonate, potassium *t*-butoxide, sodium carbonate, cesium carbonate, sodium bicarbonate, triethylamine, diisopropylethylamine is usually used in the reaction. Such reactions generally are carried out at temperatures from about room temperature to about the reflux temperature of the chosen solvent and typically use from about 1 to 2 equivalents of the compound of formula (2). In addition, up to about 2 equivalents of a crown ether, 18-crown-6 for example, may be added to facilitate the reaction and a microwave is preferred as heating apparatus when $R^{3b} = iPr$. Compounds wherein R^5 is an ester can be converted to compounds of formula (I) wherein R^5 is an acid via methods well known to one of ordinary skill in the art. For example, hydrolysis of simple alkyl esters in suitable solvents such as THF, acetonitrile, methanol, ethanol, water mixtures thereof at temperatures from about 25-100 °C with suitable bases including for example, NaOH, LiOH, and KOH. In a modification of this hydrolysis method a microwave apparatus may be used as an energy/heat source, especially when the ester is sterically hindered. For example a laboratory microwave utilizing the lowest power setting at about 125 °C for about 20 minutes in solvent mixtures described above is useful. When R^5 is a *t*-butyl ester the corresponding acid can be formed under acidic conditions well known to those skilled in the art.

In an optional step, a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) or (II) is formed. The formation of pharmaceutically acceptable salts is well known and appreciated in the art. See, e.g., P. Stahl, *et al.*, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002; S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977.

As will be readily appreciated compounds of formula (1) and (2) can be readily prepared by methods that are well-known and established in the art including methods and procedures similar to those described herein. For example, isoxazole compounds of formula (1) wherein $U = O$ and $W = C$ are prepared by the reaction of optionally substituted benzaldehydes with hydroxylamine in the presence of a suitable base such as triethylamine followed by chlorination with a suitable chlorinating agent, such as *N*-Chloro succinimide, to afford chloroximes (see for example *J. Med. Chem.* 2000, 43 (16),

-10-

2971-2974). Reaction of the chloroximes and an appropriate beta-ketoester under basic conditions with a suitable base, such as triethylamine or sodium methoxide, affords the penultimate isoxazole esters. The isoxazole esters may be reduced to the alcohol compounds of formula (1) with well known methods (e.g. DIBAL-H, LAH) and subsequently converted to a leaving group such as for example, a halide leaving group.

Triazole compounds of formula (1) wherein $U = W = N$ are prepared by the reaction of optionally substituted phenyl azide with an acetylene ester followed by reduction to a protected hydroxy acetylene and optionally conversion to a leaving group.

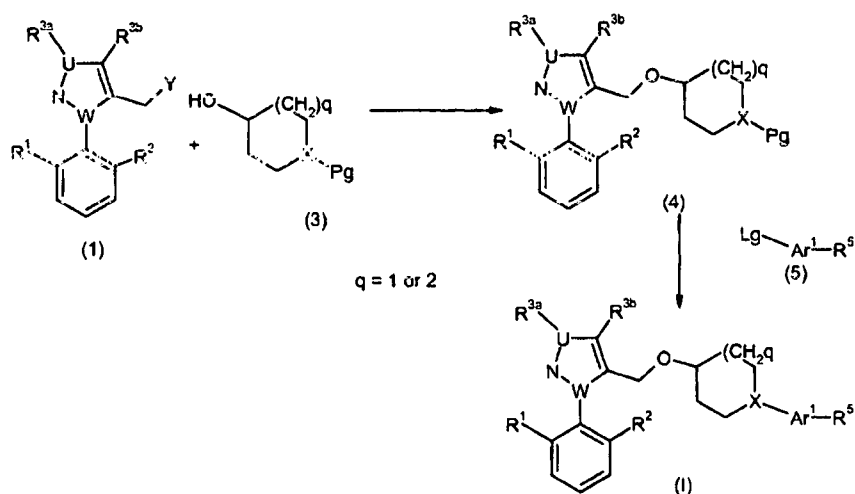
Pyrazole compounds of formula (1) wherein $U = CH$ and $W = N$ are prepared by the reaction of optionally substituted phenyl hydrazine with a 1,3-diketoester (or an equivalent thereof) followed by reduction and optionally conversion to a leaving group. Compounds of formula (2) are prepared by carbon-nitrogen bond formation/coupling reactions. For example, reaction of an appropriate piperidine derivative with a fluorobenzene under nucleophilic aromatic substitution conditions in suitable solvents such as acetonitrile using a base such as potassium carbonate at temperatures ranging from room temperature to the reflux temperature of the solvent affords a compound of formula 2 wherein X is N ; q is 1; and Ar^1 is phenyl. Alternatively, appropriate piperidines can be reacted with aryl halides under palladium mediated coupling conditions in solvents such as dioxane at temperatures ranging from room temperature to 120 °C to yield compounds of formula (2). Alternatively, appropriate piperidines can be reacted with aryl halides under copper mediated coupling conditions in solvents such as dimethylsulfoxide at temperatures ranging from 85 °C to 120 °C to yield compounds of formula (2). Also, it is recognized that the steps required to prepare a compound of formula (I) can be carried out in any order including, for example, reaction of a partial compound of formula (2) with a compound of formula (1), such that the later carried out carbon-nitrogen bond formation/coupling reaction provide a compound of formula I. More specifically, a compound of formula (3) can be reacted with a compound of formula (1) as described above to afford compounds of formula (4) which, following deprotection, can be converted to compounds of formula (I) via carbon-nitrogen bond forming reactions with compounds of formula (5) (Scheme 2). Compounds of formula (5) may be purchased or prepared from purchased intermediates. For example, the 6-bromoindole-3-carboxylic acid may be purchased and converted to the methyl or t-butyl ester derivative.

-11-

The 6-bromoindole-3-carboxylic acid, methyl ester derivative may be employed directly in the coupling reaction with the amine as described herein. The 6-bromoindole-3-carboxylic acid, t-butyl ester derivative may be used in the C-N coupling reaction described herein or preferably, it may be converted to the iodo derivative using for example, NaI and CuI in the presence of a suitable base and solvent using procedures known to one of skill in the art. Alternatively, the methyl ester derivative of 6-bromoindole-3-carboxylic acid may be used as the bromo. A person skilled in the art will recognize that different protecting groups and or different leaving groups may be better suited to particular Ar^1 substrates.

Also, one of skill in the art is aware that there are many methods for carbon-nitrogen bond forming reactions including, for example, using copper (I) iodide and a suitable organic base, using a palladium catalyst such as $Pd_2(dba)_3$, in the presence of ligands such as S-Phos, X-Phos, or BINAP, using an inorganic base such as cesium carbonate, and a suitable solvent such as xylene to generate compounds of formula (I).

Scheme 2

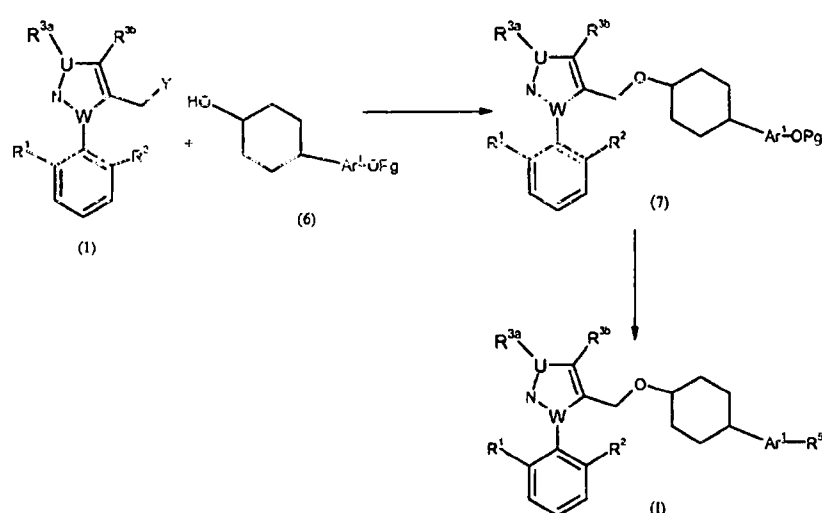


Compounds of formula 3 wherein q is 2 are generally prepared from the commercially available azepan-4-one or protected derivative thereof. The azepan-4-one is protected for example, as the t-butylcarbamate by reaction with di-t-butyl dicarbonate to form the Boc-protected derivative. The protected intermediate is then reduced to the alcohol under conditions well known in the art to afford the compound of formula 3 wherein q is 2. One of skill in the art is able to access compounds of formula 3 following procedures disclosed herein and/or available in applicable reference sources.

-12-

Scheme 3 depicts the reaction of an appropriate compound of formula (1) with an appropriate compound of formula (6) to give compounds of formula (I) where X = CH.

Scheme 3



Thus, an appropriate compound of formula (1) in which R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, q, and R⁵ are defined for formula (I) and Y is a leaving group and an appropriate compound of formula (6) is one in which R⁵, X is CH and Ar¹ are as defined in formula (I) or a group which gives rise to R⁵ as defined in formula (I), for example, by formation of an ester or acid are reacted to form the compound of formula (I) with appropriate protections and/or deprotections or other processing steps known to one of skill in the art or disclosed herein. Suitable leaving groups are well-known in the art and include halides, particularly chloro, bromo, and iodo; and sulfonate esters, such as brosyl, tosyl, methanesulfonyl, and trifluoromethanesulfonyl.

For example, a compound of formula (1) is reacted with a compound of formula (6) in a suitable solvent, such as acetonitrile, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran, pyridine, methylethyl ketone and the like. As will be readily appreciated, an excess of a suitable base is usually used in the reaction, including sodium hydride, potassium carbonate, potassium t-butoxide, sodium carbonate, cesium carbonate, sodium bicarbonate, triethylamine, diisopropylethylamine. Such reactions generally are carried out at temperatures of about room temperature to about the reflux temperature of the chosen solvent and typically use from about 1 to 2 equivalents of the compound of formula (1).

-13-

Additionally, compounds of formula (7) are converted to compounds of formula (I) wherein R^5 is an ester. Thus, deprotection of compounds of formula (7) to yield intermediate phenolic compounds followed by reaction with trifluoromethane sulfonic anhydride affords intermediate triflates. Such triflations are typically carried out in dichloromethane with pyridine as base at temperatures from $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ to RT. The triflates can then be reacted with carbon monoxide in the presence of palladium acetate and 1,4-bis(diphenylphosphino)butane to give the carbonylated products of formula (I) wherein R^5 is an ester.

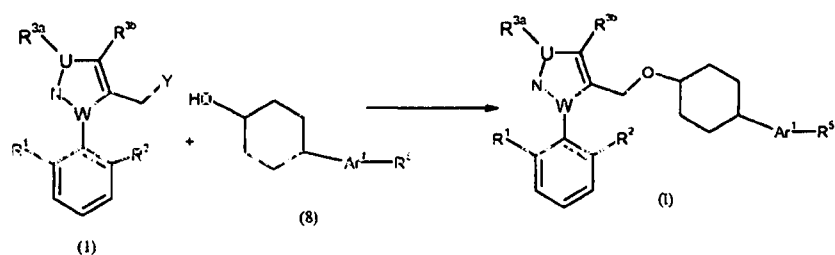
Additionally, penultimate compounds of formula (I) wherein R^5 is an ester can be converted to compounds of formula (I) wherein R^5 is an acid or compounds of formula (II) as described above.

In an optional step, a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula (I) is formed. The formation of salts is well known and appreciated in the art.

As will be readily understood compounds of formula (6) can be prepared by methods that are well-known and established in the art including methods and procedures similar to those described herein. Compounds of formula (6) are prepared by carbon-carbon bond formation/coupling reactions. For example, an appropriately substituted cyclohexanone alcohol can be converted to the vinyl triflate under well known conditions and subsequently converted to a vinylboronate. The boronate can then be reacted with arylbromides for example under Suzuki conditions to afford the requisite arylcyclohexenes that can be reduced with hydrogen and catalytic palladium on carbon to afford compounds of formula (6). Also, it is recognized that the steps required to prepare a compound of formula (I) can be carried out in any order including, for example, reaction of a compound of formula (8) with a compound of formula (1). More specifically, a compound of formula (8) can be reacted with a compound of formula (1) as described above to afford compounds of formula (I) where $X = \text{CH}$ (Scheme 4). Compounds of formula (8) can be prepared in a similar manner to compounds of formula (6) above.

Scheme 4

-14-



As will be readily understood the steps to prepare the compounds of the invention are dependent upon the particular compound being synthesized, the starting compound, and the relative lability of the substituted moieties. Also contemplated are various protection and deprotection steps as may be required or beneficial for carrying out the reactions above. The selection and use of suitable protecting groups is well known and appreciated in the art (see for example, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Certain compounds of the invention exist as solid amorphous or crystalline forms. A compound of the invention may also exist in multiple crystalline forms wherein one or more of the crystalline forms are preferred over others on account of having more desirable properties such as, for example, improved solubility, improved bioavailability and/or improved stability. All such crystalline forms are within the ambit of the present invention.

ASSAY

The following assay protocols and results demonstrate the utility, *in vitro*, and *in vivo* efficacy of the compounds and/or methods of the current invention and are provided for the purpose of illustration and not meant to be limiting in any way.

The following abbreviations used herein are defined as follows. "LDL" is Low Density Lipoprotein; "HDL" is High Density Lipoprotein; "VLDL" is Very Low Density Lipoprotein; "LDLR-/-" is Low Density Lipoprotein receptor deficient; "DMEM" is Dulbecco's Modified Eagle's Medium; "GAPDH" is glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; "NaCMC" is sodium carboxymethylcellulose; "SLS" is sodium lauryl sulfate; "FPLC" is fast protein liquid chromatography; "PBS" is phosphate buffered saline; "VLDL-C" is Very Low Density Lipoprotein-Cholesterol; "HDL-C" is High Density Lipoprotein-Cholesterol; "CMV" is cytomegalovirus. "RT" or "rt" indicates room temperature.

Human FXR/FXR-Response Element Luciferase Reporter Cotransfection Assay

-15-

Compounds of the present invention are tested using the Human FXR/FXR-Response Element Luciferase Reporter Cotransfection Assay. The assay is performed essentially as described in *J. Biological Chem.* 2006, 281 (52), 39831-39838, except that 10 µg total DNA per million cells is used. One of skill in the art is able to perform this assay without undue experimentation.

Exemplified compounds of the invention are found to be potent using this assay exhibiting EC₅₀s in the range of about 75 to about 2590 nM. For example, the compound of Example 7 showed an EC₅₀ of 220 nM.

FXR-SRC-1 Cofactor Recruitment Assay

Compounds are evaluated by an FXR-SRC-1 Cofactor Recruitment assay using the Alpha (Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay) Screen technology according to the manufacturer instructions (Perkin Elmer Corporation, Norwalk, CT, USA) at various concentrations. Mix purified 6-HIS-tagged human FXR ligand-binding domain (amino acids 242-472), purified GST-tagged human SRC-1 nuclear receptor-interacting domain (amino acids 220-394), Nickel Chelate donor beads (Perkin Elmer Corporation) and Anti-GST antibody acceptor beads (Perkin Elmer Corporation) together and aliquot 12 µL per well into 384 well plates. Add compounds in 3 µL per well for a total assay volume of 15 µL and incubate at room temperature in the dark for 4 hours. After incubation, compounds that bind FXR and induce the interaction between the FXR and SRC-1 (available from Invitrogen Corporation Carlsbad, CA, USA) would bring the two bead types into proximity generating luminescence that is quantified. Calculate EC₅₀ values. Exemplified compounds of the invention are found to be effective in the SRC-1 FXR interaction assay with EC₅₀s of about 38-5200 nM. For example, the compound of Example 7 exhibited an EC₅₀ of about 325 nM.

LDLR-/- serum lipid modulation

Acclimate animals for two weeks prior to study initiation. Maintain mice on a 12:12 hour light-dark cycle at 21 °C. Provide deionized water ad libitum and maintain for two weeks on 'western diet' TD 88137 Diet (42 % fat, 0.15 % cholesterol, Harlan Teklad, Madison, WI, USA) ad libitum. Optimize groups of five ten-week-old male LDLR-/- mice based on serum triglyceride and cholesterol levels. Dose groups once daily by oral gavage with various doses of the test compound dissolved in 5% EtOH/5% polyethylene glycol 660 12-hydroxystearate (Solutol® HS 15 (available from Univar, UK, and BASF AG, Germany) in NaCMC (1%), SLS (0.5%), antifoam (0.05%),

-16-

polyvinylpyrrolidone (0.085%) for seven days. Collect blood by cardiac puncture after asphyxiation in a CO₂ chamber. Measure serum triglycerides, glucose, and total cholesterol using standard clinical chemistry instrumentation and reagents. Assay pooled serum samples by FPLC analysis for lipoprotein cholesterol fraction values (VLDL, LDL, and HDL) by separation on a size exclusion column with in-line determination of cholesterol. Separate lipoprotein fractions by FPLC, and quantify cholesterol with an in-line detection system. Apply, 35 μ L plasma samples/50 μ L pooled sample to a Superose 6 HR 10/30 size exclusion column (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, USA) and elute with PBS, pH 7.4 (diluted 1:10), containing 5 mM EDTA, at 0.5 mL/min. Cholesterol reagent (available from Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) at 0.16 mL/min is mixed with the column effluent through a T connection; the mixture is then passed through a 15 m x 0.5 mm knitted tubing reactor (Aura Industries, New York, NY, USA) immersed in a 37 °C water bath. The colored product produced in the presence of cholesterol is monitored in the flow stream at 505 nm, and the analog voltage from the monitor is converted to a digital signal for collection and analysis. The change in voltage corresponding to change in cholesterol concentration is plotted vs. time, and the area under the curve corresponding to the elution of VLDL-C and HDL-C is calculated using Turbo chrome® version 4.12F12 software (PerkinElmer Corporation). In this assay, compounds of the invention tested reduce total cholesterol by up to about 87% and triglycerides by up to about 86% when dosed at 10 mg/kg. More specifically, the compound of Example 9 lowers total cholesterol by about 76% and triglycerides by about 75% when dosed at 10 mg/kg.

The specific dose of a compound administered according to this invention will, of course, be determined by the particular circumstances surrounding the case including, for example, the compound administered, the route of administration, the state of being of the patient, and the pathological condition being treated.

The compounds of the present invention are preferably formulated as pharmaceutical compositions administered by a variety of routes. Most preferably, such compositions are for oral administration. Pharmaceutical compositions and processes for preparing same are well known in the art. See, e.g., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, *et al.*, eds., 20th ed., Lippincott, Williams and Wilkins Publishers, 2003).

-17-

The present invention is further illustrated by the examples and preparations disclosed herein. These examples and preparations are illustrative only and are not intended to limit the invention in any way. The terms used in the examples and preparations have their normal meanings unless otherwise designated. All chromatography is performed using silica gel, unless otherwise indicated.

The following abbreviations used herein are defined according to Aldrichimica Acta, Vol 17, No. 1, 1984. Other abbreviations are defined as follows. "MeOH" is methanol; "EtOH" is ethanol; "EtOAc" is ethyl acetate; "hex" is hexane; "DCM" is dichloromethane; "DMEA" is dimethylethylamine; "MTBE" is methyl tertiary-butylether; "Pd₂(dba)₃" is tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0); "X-Phos" is 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; "BINAP" is 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl; "S-Phos" is 2-dicyclohexylophosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl; "NBS" is N-bromosuccinimide; THF" is tetrahydrofuran; "OAc" is acetate.

All compounds are named using ChemDraw Ultra 7.0 and 10.0 available from CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA.

Intermediate Preparation 1

[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-yl]-methanol

The title compound is prepared essentially as described in *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (16), 2971-2974.

Intermediate Preparation 2

2,6-Dichloro-benzaldehyde oxime

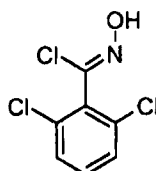
2,6-Dichloro-benzaldehyde (7.0 g, 40 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (2.16 g, 44 mmol) are added to 10 mL of water and 30 mL of methanol. Sodium hydroxide (4.0 g, 100 mmol) is dissolved in 8 mL of water slowly. The sodium hydroxide solution is added to the benzaldehyde solution. The reaction is stirred overnight. The reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer is washed with brine and dried over solid sodium sulfate. The organic layer is filtered and the solvent is removed under reduced pressure to yield the title compound.

The following compound is prepared essentially as described in the preparation of 2,6-dichloro-benzaldehyde oxime from the appropriate starting material.

-18-

Intermediate Preparation 2A: 2-Trifluoromethoxy-benzaldehyde oxime

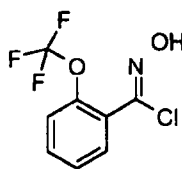
Intermediate Preparation 3

2,5-Dichlorobenzaldehyde-chloro-oxime

2,6-Dichloro-benzaldehyde oxime (7.6 g, 40 mmol) is dissolved in 56 mL of DMF and N-chlorosuccinimide (5.9 g, 44.0 mmol) is added followed by a catalytic amount of HCl gas. The reaction mixture is stirred overnight. The reaction mixture is partitioned between ether and water. The layers are separated and the ether layer is washed with brine and is dried over sodium sulfate. The ether layer is filtered and the solvent is removed under reduced pressure to yield the crude product. The crude product is purified via chromatography using a gradient of 10 % ethyl acetate in hexanes to 15% ethyl acetate in hexanes to yield the title compound. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.76 (broad, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H)

The following compound is prepared essentially as described in the preparation of 2,5 dichlorobenzaldehyde-chloro-oxime from the appropriate starting material.

Intermediate Preparation 3A: 2-Trifluoromethoxy-benzaldehyde chloro-oxime, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.58(d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36-7.31(m, 2H)



Intermediate Preparation 4

2-Azido-1,3-dichloro-benzene

To a 0 °C solution of 2,6-dichloroaniline (2.00 g) in ethyl acetate (40 mL) is added concentrated hydrochloric acid (12 mL). The reaction is stirred for 10 minutes. To this solution is added a solution of sodium nitrite (2.55 g) in water (7.5 mL) over 3 minutes. Upon completion of the addition, the reaction is stirred for an additional 30

-19-

minutes. A solution of sodium azide (2.41 g) in water (8 mL) is added over 5 minutes. After 30 minutes, pH 7 buffer (50 mL) is added and the reaction is transferred to a separatory funnel. The layers are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate. The organic layers are combined and washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound (2.11 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.3-7.27 (d, 2H), 7.07-7.02 (t, 1H).

The following compound is prepared essentially as described in the preparation of 2-azido-1,3-dichloro-benzene using appropriate starting material.

Intermediate Preparation 4A: 1-Azido-2-trifluoromethoxy-benzene

Intermediate Preparation 5

4-Methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester

To a solution of 3-methylbut-1-yne (6.32 g), cooled in a dry-ice/acetone bath, in tetrahydrofuran (200 mL) is added 1.6 M N-butyl lithium solution (63.8 mL). After 1 h, ethyl chloroformate (9.33 mL) is added and the reaction mixture is stirred for an additional 1.5 h. The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and is quenched with saturated ammonium chloride solution. The reaction is extracted two times with ethyl acetate. The organic layers are combined, washed with brine, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound (11.5 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.75 (s, 3H), 2.8-2.65 (m, 1H), 1.25-1.23 (d, 6H).

The following compound is prepared essentially as described according to the preparation of 4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester using the appropriate starting material.

Intermediate Preparation 5A: Cyclopropyl-propynoic acid methyl ester.

Intermediate Preparation 6

4-Methyl-2-oxo-pentanoic acid methyl ester

To a solution of 4-methyl-2-oxo-pentanoic acid (3.4 g, 26 mmol) in methanol (12 mL) and 2,2-dimethoxypropane (48 mL) is added chlorotrimethylsilane (0.38 mL). The

-20-

reaction mixture is stirred at ambient temperature overnight. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure to give the title compound as an oil, (3.8 g, quant.). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3.86 (s, 3H), 2.72 (d, 2H), 2.16 (m, 1H), 0.96 (d, 6H).

Intermediate Preparation 7

2-Cyclopropylmethyl-[1,3]dithiane-2-carboxylic acid ethyl ester

To a flamed dried flask is added dry toluene (80 mL) and sodium hydride (60%, 33.5 mmol, 1.34 g). The reaction is cooled in a ice bath and a solution of ethyl 1,3 dithiane carboxylate (52 mmol, 10 g) and bromomethyl cyclopropane (62.4 mmol, 8.42 g) in DMF (24 mL) are added dropwise over 10 minutes. The ice bath is removed and the reaction is stirred for 18 h. Water is added (50 mL) and the organic layer is separated. The organic layer is washed with brine, dried (Na_2SO_4), and concentrated to a yellow oil (12 g, 92 %). LC-ES/MS: 247.0 (M+1).

Intermediate Preparation 8

3-Cyclopropyl-2-oxo-propionic acid ethyl ester

To a 0 °C suspension of NBS (439 mmol, 79 g) in a mixture of acetonitrile (400 mL) and water (100 mL) is added a solution of 2-cyclopropylmethyl-[1,3]dithiane-2-carboxylic acid ethyl ester (73.2 mmol, 18.05 g) in acetonitrile (50 mL) over 15 minutes. The reaction is warmed and stirred at room temperature. After 45 minutes, 500 mL of 1:1 hexane/DCM is added. The layers are separated. The organic layer is washed with saturated Na_2SO_3 (2 X 225 mL) and brine (2 X 225 mL), dried with Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to a residue. The residue is diluted in CCl_4 and filtered. The filtrate is concentrated to give the title compound (7 g, 61%). LC-ES/MS: 157.0 (M+1).

Intermediate Preparation 9

3-Cyclopropyl-4-dimethylamino-2-oxo-but-3-enoic acid ethyl ester

A mixture of 3-cyclopropyl-2-oxo-propionic acid ethyl ester (6.4 mmol, 1.0 g) and dimethylformamide dimethylacetal (12.8 mmol, 2.0 mL) are combined and stirred at room temperature for 18 hours. The reaction is concentrated under reduced pressure to yield the title compound (1.38 g, 100%). LC-MS: 212.0 (M+1).

-21-

Intermediate Preparation 10

5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester

3-Cyclopropyl-2-oxo-propionic acid methyl ester (0.55 g, 3.9 mmol) is combined with triethylamine (0.393 g, 3.9 mmol) and is stirred for five minutes. 2,5-Dichlorobenzaldehyde-chloro-oxime (0.88 g, 3.9 mmol) is added and the reaction is stirred overnight. The solvent is removed under reduced pressure and is purified via flash chromatography using a gradient of 1 % ethyl acetate in hexanes to 10 % ethyl acetate in hexanes to yield the title compound (0.80 g, 66 %). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37(d, 2H), 7.31(t, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 1.38(m, 2H), 1.25(m, 2H)

The following compound is prepared essentially as described in the preparation of 5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester from the appropriate starting material

Intermediate Preparation 10A: 5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester, ES/MS m/z: 328.0 (M+1)

Intermediate Preparation 11

3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-3H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid ethyl ester

A solution of 2-azido-1,3-dichloro-benzene (1.0 g) and 4-methyl-pent-2-ynoic acid ethyl ester (1.8 g) in toluene (5 mL) is heated to 120 °C overnight. Two regioisomers are observed in a range of 1:1 to 3:1 in favor of the desired product. The reaction is concentrated under reduced pressure and the residue is purified by flash chromatography, eluting with 5 % ethyl acetate in hexanes. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.64 (m, 1H), 1.46 (d, 6H), 1.15 (t, 3H).

The following compound is prepared essentially as described in the preparation of 3-(2,6-dichloro-phenyl)-5-isopropyl-3H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid ethyl ester from the appropriate starting material

Intermediate Preparation 11A: 5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-3H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid methyl ester.

-22-

Intermediate Preparation 12

3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-3H-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of 2-azido-1,3-dichloro-benzene (25.0 g, 132.9 mmol) and 4,4-trifluoro-but-2-ynoic acid ethyl ester (26.5 g, 159.6 mmol) in toluene (30 mL) are heated at 80 °C for 18 h. A large exotherm is observed at 25 minutes. The reaction is removed from heat until exotherm subsides. Two regioisomers are observed in a range of 1:1 to 3:1 in favor of the desired product. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure to 51 g of crude material and purified via column chromatography using a gradient of 35-60% DCM in Hexanes to yield the title compound (28 g, 59%). ES/MS m/z 353.0 (M+1).

Intermediate Preparation 13

2-(2,6-Dichloro-phenyl)-4-isopropyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 4-methyl-2-oxo-pentanoic acid methyl ester (3.8 g, 26 mmol) in N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (7 mL, 52 mmol) is added p-toluenesulfonic acid monohydrate (30 mg). The mixture is stirred at 80 °C overnight. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure to give 3-isopropyl-4-dimethylamino-2-oxo-but-3-enoic acid ethyl ester as an orange oil. To a solution of 3-isopropyl-4-dimethylamino-2-oxo-but-3-enoic acid ethyl ester and 2,6-dichlorophenylhydrazine hydrochloride (2.8 g, 13 mmol) in EtOH (40 mL) is added concentrated HCl (0.5 mL). The mixture is stirred at ambient temperature for 2 h followed by refluxing overnight. The reaction mixture is concentrated and the residue is partitioned between EtOAc and 1N HCl. The organic phase is dried (Na_2SO_4) and concentrated to a residue. The residue is purified by column chromatography (0-15% EtOAc in hexanes) to give the title compound as an oil (2.2 g, 52%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

Intermediate Preparation 14

4-Cyclopropyl-2-(2,6-dichloro-phenyl)-2H-Pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester

To a solution of 3-cyclopropyl-4-dimethylamino-2-oxo-but-3-enoic acid ethyl ester (6.5 mmol, 1.4 g) in ethanol (25 mL) is added 2,6-dichlorophenyl hydrazine

-23-

hydrochloride (7.2 mmol, 1.5 g) followed by concentrated HCl (100 μ L). The reaction is stirred for 4 h at room temperature followed by heating at 85 °C for 18 h. The reaction mixture is adsorbed onto silica gel and purified using a gradient of 0-20% EtOAc/Hexanes to yield the title compound (0.8 g, 34%). LC-ES/MS m/e 325.0 (M+1).

Intermediate Preparation 15

(5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-yl)-methanol

5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (0.80 g, 2.6 mmol) is dissolved in 8 mL of THF and is cooled in an ice bath. To the solution is added 1M DIBAL solution in toluene (5.66 mL) and the reaction is stirred one hour. Additional 1M DIBAL solution in toluene (5.66 mL) is added and the reaction is stirred for an additional hour. Upon completion, the reaction is quenched with methanol and acidified with aqueous HCl solution (1M). The reaction mixture is extracted with ethyl acetate and washed with brine. The organic layer is dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure to yield the title compound (0.68 g, 93 %). MS m/z: 284.0 (M⁺ +1)

The following compounds are prepared essentially as described in the preparation of (5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-yl)-methanol from the appropriate starting material

Intermediate Preparation 15A: (5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-yl)-methanol, ¹H NMR (400M Hz, CDCl₃) δ 7.56-7.49 (2H), 7.38 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.14 (m, 2H);

Intermediate Preparation 15B: (5-isopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-yl)-methanol, ¹H NMR (400M Hz, CDCl₃) δ 7.56-7.49 (2H), 7.38 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.14 (m, 2H);

Intermediate Preparation 15C: [3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-methanol, ES/MS m/z 284 (M+0), 286 (M+2); mp: 154 – 155 °C;

Intermediate Preparation 15D: [5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]-methanol, ES/MS m/z: 284.0 (M+0), 286.0 (M+2);

Intermediate Preparation 15E: [3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-3H-[1,2,3]triazol-4-yl]methanol, ES/MS m/z 312.0 (M+1);

-24-

Intermediate Preparation 15F: [2-(2,6-Dichloro-phenyl)-4-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl]-methanol, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

Intermediate Preparation 16

[4-Cyclopropyl-2-(2,6-dichloro-phenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-methanol

To a 0 °C mixture of LAH powder in THF (20 mL) is added a solution of 4-cyclopropyl-2-(2,6-dichloro-phenyl)-2H-pyrazole-3-carboxylic acid ethyl ester (2.4 mmol, 0.8 g) in THF (10 mL). The reaction is stirred for 2 h at 0 °C. The reaction is quenched with a sequence of water (0.26 mL), 5N NaOH (0.26 mL) and water (0.78 mL). The reaction mixture is stirred for 1 h at 0 °C. The reaction mixture is filtered and the filtrate is adsorbed onto silica gel and purified using a gradient of 30-50% EtOAc/Hexanes to yield the title compound (0.36 g, 53%). LC-ES/MS m/e 283.0 (M+1).

Intermediate Preparation 17

4-Bromomethyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazole

To a solution of [3-(2,6-dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-yl]-methanol (1.14 g, 4 mmol) in THF (20 mL) is added PBr₃ (0.76 mL, 8 mmol). The reaction mixture is stirred at reflux for 30 minutes. The reaction mixture is diluted with EtOAc and washed with 0.2 N HCl. The organic layer is separated, dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as an oil.

Intermediate Preparation 18

4-Bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole

To a 0 °C solution of (5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-yl)-methanol (0.124 g, 0.44 mmol) in dichloromethane (4 mL) is added phosphorous tribromide (0.261 g, 0.963 mmol). The ice bath is removed after 20 minutes and the reaction is allowed to stir for an additional twenty minutes at room temperature. The reaction is quenched with pH 7 buffer and is extracted with dichloromethane several times. The organic layers are combined, washed with brine, and dried over sodium sulfate. The reaction is filtered and concentrated under reduced pressure to yield the title

-25-

compound (0.124 g, 82%). ¹H-NMR (400 MHz CDCl₃) δ 7.45-7.33 (m, 3H), 4.20(s, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.16 (m, 2H)

Intermediate Preparation 19

4-Bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazole

To a solution of (5-cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-yl)-methanol (2.19 g, 7.32 mmol) in anhydrous methylene chloride (50 mL) at 0 °C is added PBr₃ (0.83 mL, 8.7 mmol) and the mixture is stirred for 3 hours. The mixture is then poured into 100 mL of ice water and extracted with DCM (2x). The combined DCM layers are washed with brine, dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to provide crude residue. The residue is purified via flash chromatography (120 g silica) eluting with a gradient of 0 to 60% ethyl acetate in heptane to provide the title compound (2.1 g, 79%) as an oil.

Intermediate Preparation 19a

5-Bromomethyl-1-(2,6-dichlorophenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazole

To a solution of (1-(2,6-dichlorophenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)methanol (4.0 g, 0.014 mol) in CH₂Cl₂ (50 ml) is added phosphorus tribromide (5.69 g, 0.021 mol) at 0 °C. Stir the mixture for 3 h at room temperature. Dilute with water and extract with ethyl acetate. Concentrate under reduced pressure, to give crude product, which is purified by column chromatography over silica gel eluting with 7:3 hexane/ethyl acetate to give 0.50 g (10 %) of the title compound. ES/MS *m/z* (⁸¹Br) 348.93 [M+H]⁺.

Intermediate Preparation 20

4-Bromomethyl-5-isopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazole

To a solution of [5-isopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-yl]-methanol (3.0 g, 10.0 mmol) in methylene chloride (20 mL) is added triphenyl phosphine (4.0 g, 15.6 mmol) followed by N-bromosuccinimide (2.8 g, 15.6 mmol). The reaction is stirred for 2 hours at room temperature. The reaction is concentrated under reduced pressure and the residue is purified via flash chromatography using a gradient of 20-40% EtOAc in hexanes.

-26-

The following compounds are prepared essentially as described in the preparation of 4-bromomethyl-5-isopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazole using the appropriate starting material.

Intermediate Preparation 20A: 5-Bromomethyl-1-(2,6-dichloro-phenyl)-4-isopropyl-1H-[1,2,3]triazole;

Intermediate Preparation 20B: 5-Bromomethyl-4-cyclopropyl-1-(2,6-dichloro-phenyl)-1H-[1,2,3]triazole;

Intermediate Preparation 20C: 5-Bromomethyl-1-(2,6-dichloro-phenyl)-4-trifluoromethyl-1H-[1,2,3]triazole, ES/MS m/z 373.0 (M+1);

Intermediate Preparation 20D: 5-Bromomethyl-1-(2,6-dichloro-phenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazole;

Intermediate Preparation 20E: 5-Bromomethyl-4-cyclopropyl-1-(2,6-dichloro-phenyl)-1H-pyrazole.

Intermediate Preparation 20F

5-Bromomethyl-1-(2,6-dichlorophenyl)-4-isopropyl-1H-[1,2,3]triazole

To a solution of (1-(2,6-dichlorophenyl)-4-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methanol (3.0 g, 0.01048 mol) and CBr_4 in CH_2Cl_2 (15 ml) is added a solution of triphenylphosphine (3.50 g, 0.01334 mol) in CH_2Cl_2 (10 ml) at 0 °C. Stir the solution for 4 h at room temperature and concentrate *in vacuo* to give crude product. Purify by column chromatography over silica gel eluting with 7:3 hexane/ethyl acetate to give 3.0 g (82 %) of the title compound. ES/MS *m/e* ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 348/350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermediate Preparation 21

2-Bromo-4-fluoro-benzoic acid methyl ester

To a solution of thionyl chloride (2.6 mL, 35.7 mmol) in methanol (500 mL) at 0 °C is added 4-fluoro-2-bromo benzoic acid (5.18 g, 23.6 mmol). The mixture is heated to reflux for 19 h. The mixture is concentrated and purified via flash chromatography on silica (120 g) using a gradient of 0 to 80% ethyl acetate in heptane to provide the title compound (2.06 g, 37%) as an oil. MS *m/z* 233.0 (M+1)

-27-

The following compounds are prepared essentially as described in the preparation of 2-bromo-4-fluoro-benzoic acid methyl ester using the appropriate starting material.

Intermediate Preparation 21A: 4-Fluoro-naphthalene-1-carboxylic acid methyl ester, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (d, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 3.98 (s, 3H);

Intermediate Preparation 21B: 4-Fluoro-2-methyl-benzoic acid methyl ester, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

Intermediate Preparation 22

2-Bromo-4-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-benzoic acid methyl ester

A mixture of 2-bromo-4-fluoro-benzoic acid methyl ester (2.06 g, 8.84 mmol), 4-hydroxy piperidine (1.86 g, 18.4 mmol), and potassium carbonate (1.33 g, 9.62 mmol) in acetonitrile (25 mL) is heated to 90 °C for 17 h. The mixture is concentrated and partitioned between ethyl acetate and water. The solvent layers are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3x). The combined ethyl acetate layers are dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue is purified on silica (120 g) using a gradient of 0% to 90% ethyl acetate in heptane to provide the title compound (2.10 g, 76%) LC-ES/MS m/z 314.0 (M+1)

The following compounds are prepared essentially as described in the preparation of 2-bromo-4-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-benzoic acid methyl ester using the appropriate starting material.

Intermediate Preparation 22A: 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-benzoic acid ethyl ester, LC-ES/MS m/z 250.2 (M+1);

Intermediate Preparation 22B: 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-benzoic acid methyl ester, LC-ES/MS m/z 236.2 (M+1);

Intermediate Preparation 22C: 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-naphthalene-1-carboxylic acid, LC-ES/MS m/z 286.0 (M+1);

Intermediate Preparation 22D: 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-2-methyl-benzoic acid methyl ester, LC-ES/MS m/z 250.2 (M+1).

Intermediate Preparation 23

-28-

5-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid methyl ester

A mixture of 2-bromo-4-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-benzoic acid methyl ester (1.2 g, 3.82 mmol), phenylboronic acid (800 mg, 6.56 mmol), potassium phosphate, tribasic, mono-hydrate (1.3 g, 10.7 mmol), and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (500 mg, 0.433 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (25 mL) and water (1 mL) is heated to 90 °C under a nitrogen atmosphere for 24 h. The mixture is concentrated and partitioned between ethyl acetate and water. The solvent layers are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3x). The combined ethyl acetate layers are dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue is purified on silica (120 g) eluting with a gradient of 0% to 100% ethyl acetate in heptane to provide the desired product (1.09 g, 92%) as a gummy residue. LC-ES/MS m/z 312.0 (M+1)

Intermediate Preparation 24

4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-3-methyl-benzoic acid methyl ester

A mixture of 4-hydroxypiperidine (2.65 g, 25.4 mmol), methyl 4-bromo-3-methylbenzoate (5.00 g, 21.8 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (1.37 g, 2.17 mmol), palladium acetate (0.247 g, 1.10 mmol), cesium carbonate (21.5 g, 65.3 mmol) in 1,4-dioxane (100 mL) is heated in a 350 mL pressure vessel for 18 h at 80 °C under nitrogen and then at 120 °C for 4 h. The mixture is filtered and concentrated under reduced pressure. The residue is purified on silica (120 g) using a gradient of 0 to 90% ethyl acetate in heptane to provide the title compound (2.4 g, 44%). LC-ES/MS m/z 250.2 (M+1)

Intermediate Preparation 25

6-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester

A re-sealable tube is charged with 6-bromo-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (850 mg, 1.00 equiv, 3.17 mmol), 4-hydroxypiperidine (491 mg, 1.5 equiv, 4.76 mmol), copper(I) iodide (60.379 mg, 0.1 equiv, 0.32 mmole), proline (73 mg, 0.2 equiv, 0.64 mmol) and potassium carbonate (885 mg, 2 equiv, 6.34 mmol) and purged with nitrogen. Anhydrous dimethyl sulfoxide (2 mL) is added. The tube is closed and the mixture is stirred at 110 °C for 22 h. The mixture is allowed to reach room temperature and aqueous saturated NH₄Cl is added. The mixture is extracted with EtOAc

-29-

(2x). The organic layers are combined, washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue is purified via chromatography (40 g silica) eluting with a gradient of 20% to 100% ethyl acetate/hexane to provide the title compound (540 mg, 59%) as a white solid. ES/MS m/z 289.0 (M+1)

The following list of compounds is prepared essentially as described in the preparation of 6-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester using the appropriate starting material.

Intermediate Preparation 25A: 6-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid ethyl ester, ES/MS m/z 306.0 (M+1);

Intermediate Preparation 25B: 4-(4-Hydroxy-azepan-1-yl)-benzoic acid ethyl ester, ES/MS m/z 264.0 (M+1).

Intermediate Preparation 26

4-Hydroxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid methyl ester

To a solution of methyl 6-chloronicotinate (890 mg, 1.00 equiv; 5.03 mmol) in dry DMF (30 mL) is added 4-hydroxypiperidine (1.5 equiv; 7.55 mmol; 778.95 mg) and triethylamine (1.05 mL; 1.5 equiv; 7.55 mmol). The system is flushed with N₂ and heated at 80 °C for 4.5 h. The reaction is allowed to reach room temperature and is diluted with water/EtOAc. The aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3x). The organic layer is washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue is purified via chromatography eluting with hexane/EtOAc 2:1 to 1:2 to yield an orange solid. The solid is triturated with hexane/EtOAc 4:1 and filtered to provide the title compound (1.023 g, 86%) as a white solid. ES/MS m/z 237.0 (M+1)

Intermediate Preparation 27

4-Oxo-azepan-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of azepan-4-one (9.57 g, 64 mmol) in 1,4-dioxane (70 mL) is added di-*t*-butyldicarbonate (15.8 g, 70.4 mmol). The mixture is stirred at room temperature and a slurry of sodium carbonate (4.11 g, 38.4 mmol) in 40 mL of water is added. The

-30-

mixture is heated to 80 °C for 2 h. The mixture is concentrated and extracted with ethyl acetate (3x). The combined ethyl acetate layers are dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue is purified on silica using a gradient of ethyl acetate in hexanes (25 to 50%) to provide the title compound (13.6 g, 99.7%).

Intermediate Preparation 28

4-Hydroxy-azepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 4-oxo-azepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester (13.6 g, 63.8 mmol) in methanol (10 mL) and tetrahydrofuran (30 mL) at 0 °C is added lithium borohydride (1.40 g, 63.8 mmol). The mixture is stirred at 0 °C for 60 minutes. Hydrochloric acid (1.0 M, 40 mL) is added. The mixture is concentrated under reduced pressure and extracted with ethyl acetate (2x). The combined ethyl acetate layers are dried (Na₂SO₄) and concentrated to a residue. The residue is purified on silica using a gradient of ethyl acetate in hexanes (40 to 80%) to yield the title compound (13.6 g, 99.1%).

Intermediate Preparation 29

4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 4-hydroxy-azepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester (1.88 g, 8.73 mmol) in anhydrous THF (15 mL) at 0 °C is added 18-crown-6 (2.3 g, 8.70 mmol) and tert-butyl alcohol, potassium derivative (8.8 mL, 1.0 M, 8.80 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 20 minutes following which 4-bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole (1.8 g, 5.19 mmol) in THF is added over 2 minutes. The mixture is stirred for 2 h and water (10 mL) is added. The mixture is concentrated under reduced pressure and extracted with ethyl acetate (3x). The combined ethyl acetate layers are dried (MgSO₄), concentrated, and purified via flash chromatography (120 g silica) eluting with a gradient of ethyl acetate in heptane (0 to 60%) to provide the title compound (420 mg, 17%).

The following compounds are made essentially as described in preparation 29.

Intermediate Preparation 29A: tert-Butyl 4-((5-cyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepane-1-carboxylate, For this

-31-

compound, the reaction mixture is stirred for 12 h after adding all reagents. ES/MS m/z 497.24 (M+1).

Intermediate Preparation 29B: *tert*-Butyl 4-((1-(2,6-dichlorophenyl)-4-isopropyl-1*H*-1,2,3-triazol-5-yl)methoxy)azepane-1-carboxylate. For this compound heat the mixture to 40 °C in a microwave for one hour after adding all reagents. ES/MS m/z 483.12 (M+1).

Intermediate Preparation 29C: *tert*-Butyl 4-((1-(2,6-dichlorophenyl)-4-isopropyl-1*H*-pyrazol-5-yl)methoxy)azepane-1-carboxylate. For this compound heat the mixture to 40 °C in a microwave for one hour after adding all reagents. ES/MS m/z 482.17 (M+1).

Intermediate Preparation 30

4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-ethyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepanium; chloride

Cold 4M aq. hydrogen chloride in dioxane is added to 4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepane-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (370 mg, 0.769 mmol) and the mixture is stirred at room temperature for 1 h. The mixture is concentrated under reduced pressure to provide the title compound (350 mg, 109%). ES/MS m/z 381.0 (M+1, free base).

Intermediate Preparation 30A

4-((Azepan-4-yloxy)methyl)-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazole

To a solution of 4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepane-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.0 g, 0.00416 mol) in CH_2Cl_2 (20 ml) is added trifluoroacetic acid (1.42 g, 0.01248 mol) at 0 °C under N_2 atmosphere. Stir the mixture for 3 h at room temperature. Concentrate the reaction mixture *in vacuo* to give crude product. Purify by column chromatography over alumina (neutral) eluting with 8:2 dichloromethane/methanol to give the title compound 1.4 g (88 %). ES/MS m/z 381.1(M+1).

The following compounds are made essentially as described in the preparation of intermediate Preparation 30a.

-32-

Intermediate Preparation 30B: 4-((Azepan-4-yloxy)methyl)-5-cyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)isoxazole, ES/MS m/z 397.20 (M+1).

Intermediate Preparation 30C: 4-((1-(2,6-Dichlorophenyl)-4-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methoxy)azepane, ES/MS m/z 383.14 (M+1).

Intermediate Preparation 30D: 4-((1-(2,6-Dichlorophenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)azepane, ES/MS m/z 382.13 (M+1).

Intermediate Preparation 31

Trans-4-[4-(4-Methoxy-benzyloxy)-phenyl]-cyclohexanol

To a suspension of p-(trans-4-hydroxycyclohexyl)phenol (67.62 mmol, 13.00 g) in acetone (400 mL) is added 1-bromomethyl-4-methoxybenzene (74.38 mmol, 10.57 mL) and potassium carbonate (81.14 mmol, 11.33 g). The mixture is stirred for 64 h at room temperature and filtered. The filtrate is concentrated and recrystallized from CH₂Cl₂ (100 mL) to give the title compound (15.1 g, 71%) as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.34-1.49 (m, 4H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H), 3.61-3.68 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.88 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.89 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.09 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.32 (d, 2H, J=8.8Hz).

Intermediate Preparation 32

Trifluoro-methanesulfonic acid 4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohex-1-enyl ester

To a solution of 4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohexanone (2.63 g, 11.5 mmol) and N-phenylbis(trifluoromethanesulphonimide) (6.26g, 17.3 mmol) in THF (50 mL) at -78 °C is added lithium bis(trimethylsilyl)amide (16.1 mL, 1.0 M) dropwise over 10 minutes. The mixture is stirred and allowed to warm to room temperature over 60 minutes. The reaction is quenched with brine (25 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue is extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic layers are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The crude product is purified by flash chromatography eluting with 10% EtOAc/Hexanes to afford the title compound (3.82 g, 92%). MS m/z 361.0 (M+1).

Intermediate Preparation 33

-33-

2-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohex-1-enyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane

A flask containing a solution of trifluoro-methanesulfonic acid 4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohex-1-enyl ester (3.82 g, 10.6 mmol) and bis(pinacolato)diboron (3.02 g; 11.7 mmol) in 1,4-dioxane (50 mL) is evacuated and refilled with N₂ three times. (1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene)palladium(II) chloride (177 mg), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (606 mg), and potassium acetate (2.101 g) are added. The mixture is stirred for 18 h at 85 °C. The mixture is cooled to room temperature, filtered through a pad of diatomaceous earth, and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 5-10% EtOAc/Hexanes to give the title compound (2.21 g, 61.6%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.40 (t, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.22 (s, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

Intermediate Preparation 34

6-[4-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohex-1-enyl]-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester

A flask containing a solution of 2-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohex-1-enyl]-4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolane (1.40 g, 4.14 mmol) and 6-bromo-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (1.22 g, 4.55 mmol) in toluene (50 mL) is evacuated and filled with N₂ three times. Potassium phosphate (1.79 g, 8.27 mmol), Pd(OAc)₂ (46 mg), and 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl (S-Phos, 50 mg) are added. The mixture is stirred at 100 °C for 16 h and cooled to room temperature. The mixture is filtered through a pad of diatomaceous earth, and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with 25% EtOAc/Hexanes to provide the title compound (0.71 g, 43%). MS m/z 400.3 (M+1).

Intermediate Preparation 35

6-(4-Hydroxy-cyclohex-1-enyl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester

-34-

A solution of 6-[4-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclohex-1-enyl]-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (0.710 g, 1.78 mmol) in THF (10 mL) is treated with Bu₄NF (2.22 mL, 1.0 M in THF). The mixture is stirred at room temperature for 5 h and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by silica gel chromatography eluting with a gradient of 25-80% EtOAc/Hexanes to provide the 6-(4-hydroxy-cyclohex-1-enyl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (0.320 g, 63%). MS m/z 286.3 (M+1).

Intermediate Preparation 36

6-(4-Hydroxy-cyclohexyl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester

A solution of 6-(4-hydroxy-cyclohex-1-enyl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (0.251 g, 0.880 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) is added to a slurry of palladium (0.200 g, 5% in carbon) in THF (2 mL). The mixture is stirred under an atmosphere of hydrogen (balloon) at room temperature for 12 h. The mixture is filtered through a pad of diatomaceous earth and concentrated under reduced pressure to yield the title compound (0.202 g, 80%). MS m/z 288.3 (M+1)

Intermediate Preparation 37

Trans-5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-4-[4-[4-(4-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-cyclohexyloxymethyl]-isoxazole

4-[4-(4-Methoxy-benzyloxy)-phenyl]-cyclohexanol (2.24 mmol, 700.00 mg) and 18-crown-6 (2.69 mmol, 710.70 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) is treated with tert-butyl alcohol, potassium derivative (2.69 mmol, 2.69 mL; 1M in THF). The mixture is stirred for 30 minutes and 4-bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole (3.36 mmol, 1.17 g) is added. The mixture is stirred at room temperature for 5 minutes and heated to 40 °C for 1.5 h. Silica gel is added and the reaction mixture is concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by silica gel flash chromatography eluting with a gradient of 10-60% EtOAc in hexanes. A second chromatography is performed on silica gel eluting with 0.5% EtOAc in DCM to yield the title compound (960 mg, 74%). MS m/z 577.9 (M+1).

-35-

The following compound is prepared essentially as described in the preparation of trans-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-4-{4-[4-(4-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-cyclohexyloxymethyl}-isoxazole using the appropriate starting material.

Intermediate Preparation 37A: 5-Cyclopropyl-4-{4-[4-(4-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-cyclohexyloxymethyl}-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazole, ES/MS m/z 594.0 (M+1)

Intermediate Preparation 38

Trans-4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-phenol

Trans-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-4-{4-[4-(4-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-cyclohexyloxymethyl}isoxazole (1.33 mmol, 770.00 mg) in dichloromethane (17 mL) is treated at room temperature with methoxybenzene (13.3 mmol, 1.45 mL) and trifluoroacetic acid (8.5 mL). The solution is stirred for 2 h and concentrated under reduced pressure. The residue is co-evaporated with CCl₄ (2x) and triturated with hexanes. The crude product is supported on silica gel and purified by flash chromatography (120 g silica) eluting with a gradient of 20-50% EtOAc in hexane to give the title compound (544 mg, 89%) as a white solid. MS m/z 458.0 (M+1).

The following compound is prepared essentially as described in the preparation of trans-4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-phenol using the appropriate starting material.

Intermediate Preparation 38A: 4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-phenol, ES/MS m/z 474.3 (M+1).

Intermediate Preparation 39

Trans-Trifluoro-methanesulfonic acid 4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-phenyl ester

Trans-4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}phenol (1.16 mmol, 534.00 mg) is dissolved in dichloromethane (15 mL) and pyridine (5.82 mmol, 471.02 μ L). The solution is cooled in an ice bath and trifluoromethanesulfonic anhydride (1.46 mmol, 245.43 μ L) is added. The mixture is

-36-

stirred for 1.5 h and concentrated under reduced pressure. The residue is diluted with EtOAc (75 mL) and washed sequentially with 1N NaOH (25 mL), brine (15 mL), 10% aqueous citric acid (2 x 30 mL), and brine (25 mL). The organic layer is dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by flash chromatography (120 g silica) eluting with a gradient of 15-40% EtOAc/hexane to give the title compound (616 mg, 90%) as a colorless oil. MS m/z 589.8 ($M+1$).

The following compound is prepared essentially as described in the preparation of trans-trifluoro-methanesulfonic acid 4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-phenyl ester using the appropriate starting material.

Intermediate Preparation 39A: Trifluoro-methanesulfonic acid 4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-phenyl ester. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.55 (dd, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, 8Hz), 7.49-7.46 (dd, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, 8Hz), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.21-7.19 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15-7.13 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 4.38 (s, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 6H), 1.10-1.07 (m, 2H).

Intermediate Preparation 40

6-Bromo-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester

To a solution of 6-bromoindole-3-carboxylic acid (960 mg, 4.00 mmol) in methanol (9.5 mL) is added (trimethylsilyl)diazomethane (2.0 M solution in hexanes, about 9 mL) over two minutes at room temperature. The yellow mixture is concentrated under reduced pressure. The residue is re-dissolved in methanol and concentrated under reduced pressure. This process is repeated several times to give the title compound as a solid (100%). ES/MS m/e 256.0 ($M+2$).

Intermediate Preparation 40A-1

Methyl 6-bromobenzo[d]isothiazole-3-carboxylate

To a solution of 6-bromobenzo[d]isothiazole-3-carboxylic acid (1.0 g, 3.89 mmol) in methanol (15 mL), thionyl chloride (0.92 g, 7.74 mmol) is added slowly at room temperature and the solution is stirred at 80 °C for 14h. Cool the mixture to room temperature and concentrate to give 1.0g (95%) of the title compound as a light brown

-37-

solid. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4.04 (s, 3H), 7.73 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

The following compounds are made essentially as described in the preparation of Intermediate Preparation 40A-1, methyl 6-bromobenzo[d]isothiazole-3-carboxylate.

Prep No.	Name	^1H NMR (400 MHz)
40B	Methyl 4-bromo-2-methylbenzoate	(CDCl ₃) δ 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H)
40C	Methyl 5-bromo-1-methyl-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylate	(MeOD) δ 3.31 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.80 (s, 1H)
40D	Methyl 6-bromo-1-methyl-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylate	(MeOD) δ 3.31 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H)

Intermediate Preparation 41

6-Bromo-1-methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid methyl ester

To a mixture of 6-bromo-1*H*-indole-3-carboxylic acid methyl ester (100 mg, 0.394 mmol), potassium carbonate (163 mg, 1.18 mmol) in DMF is added iodomethane (30 μL , 0.47 mmol). The reaction mixture is stirred for 1.5 h. Additional iodomethane (10 μL) is added and the reaction is stirred for 30 minutes. The reaction mixture is diluted with dichloromethane and filtered. The filtrate is concentrated under high vacuum, diluted with ethyl acetate, and concentrated to give the title compound (105 mg, 99%). ES/MS m/e 270.0 ($M + 2$).

Intermediate Preparation 41A-1

Ethyl 5-bromo-1-methyl-1*H*-indole-2-carboxylate

In dimethylformamide (5 mL), combine ethyl 5-bromo-1*H*-indole-2-carboxylate (1.00 g, 13.7 mmole), potassium carbonate (1.4 g, 10 mmole), and methyl iodide (280 μL , 4.50 mmole). Heat the mixture to 50 $^{\circ}\text{C}$ for 18 hours. Cool to room temperature and

-38-

partition between EtOAc and water. Extract with EtOAc (3x), wash with brine (3x), dry (MgSO₄) and concentrate to provide crude material. The crude material is purified on 120 g silica gel with 0 to 50% EtOAc in heptane to give 850 mg (81%) of the title compound. ES/MS *m/z* (⁸¹Br) 284.0 (M+H)⁺.

Intermediate Preparation 41B

Methyl 6-bromo-1-methyl-1H-indazole-3-carboxylate

To a mixture of methyl 6-bromo-1H-indazole-3-carboxylate (0.50 g, 1.96 mmol) and potassium carbonate (1.28 g, 9.29 mmol) in acetonitrile (15 mL) is added methyl iodide (1.31 g, 9.29 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature for 15 h. Remove the solvent under vacuum, dilute with water, and extract with ethyl acetate (3x 10 mL). The combined organics are dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude is purified by flash chromatography eluting with 8:2 hexane/ethyl acetate to give 0.35 g (70%) of the title compound as an off white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

The following compound is prepared essentially as described in the preparation of Intermediate Preparation 41B, Methyl 6-bromo-1-methyl-1H-indazole-3-carboxylate.
Intermediate Preparation 41C: Methyl 5-bromo-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate, (400 MHz, CDCl₃) δ 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.21 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H).

Intermediate Preparation 42

6-Bromo-benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid

The title compound is prepared essentially as described in *J. Med. Chem.* **2003**, **46**, 2446-2455.

Preparation 43

6-Bromo-benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid ethyl ester

Approach 1

A solution of 6-Bromo-benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid (65 g, 252.8 mmole) and sulfuric acid (0.10 equiv; 25.3 mmol, 1.35 mL; 2.48 g) in ethanol (1.0 L) is heated at 65 °C for 3 days. The solution is cooled to room temperature. The resulting light brown

-39-

precipitate is filtered. The filter cake is washed with methanol to afford the title compound (32 g, 44%).

Approach 2

Oxalyl chloride (717.2 g, 5.65 mol, 3.5 eq) is added to a 0-5 °C suspension of dichloromethane (3.44 L) and aluminum chloride (753.4 g, 5.65 mol, 3.5 eq). The resulting suspension is stirred for 30-60 minutes at 0-5 °C and cooled -20 to -25 °C. A solution of 6-bromobenzo[b]thiophene (344 g, 1.614 mol, 1 eq) in dichloromethane (1.72 L) is added over 1 h while maintaining the temperature at -20 to -25 °C. The reaction mixture is stirred for 30 minutes at -20 to -25 °C and warmed to 18 to 20 °C using a warm water bath. The reaction mixture is stirred for 1.5 h at this temperature. The reaction mixture is filtered and the filter cake is washed with dichloromethane (3 x 300 mL). The combined filtrate is concentrated to yield a thick black oil in the flask (600 g). This residue is dissolved in dichloromethane (1 L) and added to ethanol (3.5 L) at -10 to 0 °C in portions at such rate to maintain temperature at 10 to 20 °C. Once the addition is complete, the reaction mixture is partially concentrated to remove the dichloromethane only and then the vacuum is released. The reaction mixture is heated to 60-70 °C and stirred at this temperature for 1 h. Upon completion of the reaction, the solution is decanted from the resulting tars. The tars are discarded. The ethanol solution is evaporated to a residue. The residue is diluted with EtOAc (2 L).

At this point, the current reaction mixture is combined with reaction mixture from another batch of the reaction for further work up (started with 330 g of 6-Bromobenzo[b]thiophene, 1.549 mol). The combined reaction mixture is poured into a stirred mixture of EtOAc (1 L) and brine solution (10 L). The layers are separated and the organic layer is washed with brine solution (2 L). The combined aqueous layer is extracted with EtOAc (4 L). The organic layer is washed with brine solution (1 L). The combined organic layers are dried over magnesium sulfate and charcoal, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting oil is further concentrated in a vacuum oven for 15 h at room temperature to afford waxy solids after drying (750 g). The solids are suspended in heptane (5 L) with stirring and the suspension is heated to 70 °C. Magnesium sulfate (300 g) is added and the resulting suspension is stirred for 10 minutes at 70 °C. The suspension is filtered. The solids are suspended in heptane (5 L) and heated to 70 °C. The suspension is stirred for 10-20 minutes at this temperature and

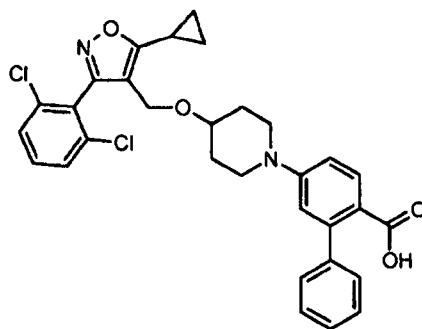
-40-

filtered. The filter cake is washed with heptane (1 L). The heptane filtrates are collected and concentrated under reduced pressure to give light brown solids (550 g). The solids are dissolved in heptane (4 L) at 60 °C. The resulting solution is cooled to 35 to 50 °C. The solution is evenly loaded onto two plugs of silica gel (1.5 kg each) eluting with 0.5% EtOAc in heptane. The pure product fractions are combined and concentrated under reduced pressure. The impure product fractions are combined, concentrated, and purified as described above. The total purified product is isolated (500 g) and crystallized from heptane (1.2 L). The solids are collected by filtration, washed with cold heptane (200 mL, -20 °C), and dried in a vacuum oven at room temperature for 15 h to afford the title compound (460 g, 51%). GC analysis 98.5%; ¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 1.5), 8.33 (d, 1H, J = 8.5), 7.63 (dd, 1H, J = 2, 8.5), 4.33 (q, 2H, J = 7), 1.33 (t, 3H, J = 6.5).

EXAMPLES

Example 1

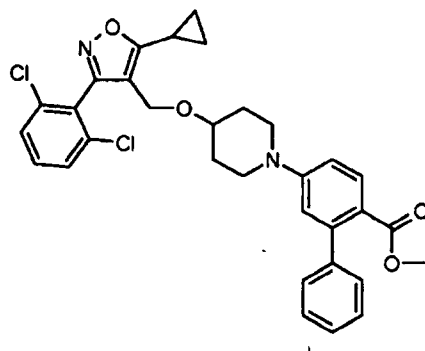
5-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-biphenyl-2-carboxylic acid



Step 1

5-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-biphenyl-2-carboxylic acid methyl ester

-41-



A mixture of 5-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-biphenyl-2-carboxylic acid methyl ester (318 mg, 1.02 mmol), 4-bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole (375 mg, 1.08 mmol), and sodium hydride (52 mg, 1.30 mmol) in dimethylformamide (4 mL) is stirred at room temperature for 2.5 h. The mixture is partitioned between saturated aqueous ammonium chloride and ethyl acetate. The layers are separated and the aqueous layer is extracted with ethyl acetate (3x). The ethyl acetate layers are washed with brine (3x), dried (MgSO₄), and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified on silica (40g) eluting with a gradient of ethyl acetate in heptane (0-60%) to provide the title compound (245 mg, 42%) as a glassy film. LC-ES/MS m/z 579.2 (M+1).

Step 2

5-{4-[5-(5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy)-piperidin-1-yl]}-biphenyl-2-carboxylic acid

A mixture of 5-{4-[5-(5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy)-piperidin-1-yl]}-biphenyl-2-carboxylic acid methyl ester (240 mg, 416 μ moles) in THF (4 mL), MeOH (4 mL) and 5.0 M NaOH (2.0 mL) is heated at 70 °C for 4 h. The mixture is cooled to room temperature and 5 M HCl (2.0 mL) is added. The mixture is concentrated to dryness. A small amount of MeOH is added and the product is precipitated by adding water. The title compound (200 mg, 85%) is collected by vacuum filtration. LC-ES/MS m/z 564.0 (M+1).

The compounds listed in table 1 are prepared essentially as described in the preparation of 5-{4-[5-(5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy)-piperidin-1-yl]}-biphenyl-2-carboxylic acid using the appropriate starting material.

-42-

TABLE 1

Ex No	Name	Data
2	5-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-biphenyl-2-carboxylic acid	LC-ES/MS m/z 579.2 (M+1)
3	5-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-biphenyl-2-carboxylic acid	LC-ES/MS m/z 567.0 (M+1)
4	4-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-naphthalene-1-carboxylic acid	LC-ES/MS m/z 540.0 (M+1)
5	4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-3-methyl-benzoic acid	LC-ES/MS m/z 503.0 (M+1)
6	4-{4-[5-Isopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic acid	LC-ES/MS m/z 505.0 (M+1)
7	4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic acid	LC-ES/MS m/z 488.0 (M+1)
8	4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-2-methyl-benzoic acid	LC-ES/MS m/z 517.2 (M+1)
9	4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-2-methyl-benzoic acid	LC-ES/MS m/z 501.0 (M+1)
10	4-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-2-methyl-benzoic acid	LC-ES/MS m/z 504.0 (M+1)
11	4-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic acid	LC-ES/MS m/z 490.0 (M+1)
12	4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic acid	LC-ES/MS m/z 489.0 (M+1)
13	4-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic acid	LC-ES/MS m/z 490.0 (M+1)
14	4-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-trifluoromethyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic	ES/MS m/z 513.0 (M-1)

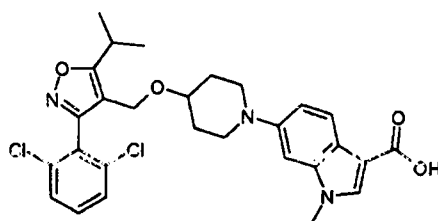
-43-

	acid*	
15	4- {4-[2-(2,6-Dichloro-phenyl)-4-isopropyl-2H-pyrazol-3-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic acid	LC-ES/MS m/e 489.3 (M+1)
16	4- {4-[4-Cyclopropyl-2-(2,6-dichloro-phenyl)-2H-pyrazol-3-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic acid	LC-ES/MS m/e 487.0 (M+1)

* Example 14 involves the use of LiOH in place of NaOH for hydrolysis in step 2.

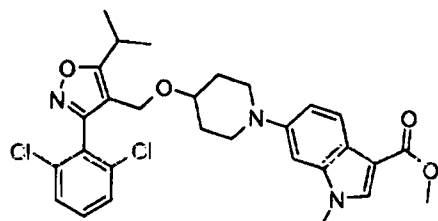
Example 17

6- {4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid



Step 1

6- {4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester



Sodium hydride (60%, 93 mg, 1.2 equiv, 2.3 mmole) is added at room temperature under nitrogen atmosphere to a solution of 6-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (557 mg, 1.00 equiv, 1.93 mmole), tetra-n-butylammonium iodide (73 mg, 0.1 equiv, 193 μ moles) and 4-bromomethyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazole (674 mg, 1 equiv, 1.93 mmole) in anhydrous tetrahydrofuran (6 mL). The reaction mixture is stirred for 6 h. Aqueous saturated NH_4Cl is added and the resulting aqueous solution is extracted with ethyl acetate. The organic layers are combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue is purified via flash chromatography

(40 g silica) eluting with a gradient of ethyl acetate: hexane (10% to 100%) to provide the title compound as a white solid (205 mg, 19%). ES/MS m/z 556.0 (M+1)

Step 2

6-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

A solution of 2N lithium hydroxide (0.9 mL, 5 equiv, 1.8 mmole) is added to a solution of 6-{4-[3-(2,6-dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (200 mg, 1.00 equiv, 0.36 mmole) in 1,4-dioxane (4 mL). The mixture is stirred at 90 °C for 24 h. The organic solvent is removed, HCl (1M) is added to adjust the pH to 3-4, and the resulting aqueous solution is extracted with dichloromethane. The organic layers are combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue is purified via flash chromatography (12 g silica) eluting with a gradient of ethyl acetate in hexane (10% to 100%) to provide the title compound as a pale brown solid (168 mg, 86%). ES/MS m/z 542.0 (M+1).

The compounds listed in table 2 are prepared essentially as described in the preparation of 6-{4-[3-(2,6-dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid using the appropriate starting material.

TABLE 2

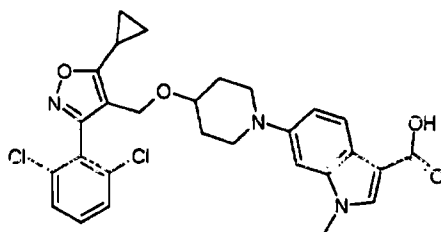
Ex No	Name	Data
18	6-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid	ES/MS m/z 545.0 (M+1)
19	6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid	ES/MS m/z 556.0 (M+1)
20	6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzo[b]thiophene-3-	ES/MS m/z 543.0 (M+1)

-45-

	carboxylic acid	
21	4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid,	ES/MS m/z 488.0 (M+1)
22	4-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-3-methyl-benzoic acid	ES/MS m/z 503.0 (M+1)

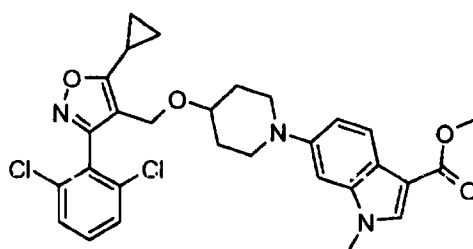
Example 23

6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid



Step 1

6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester



Tetrahydrofuran (4 mL) is added at room temperature to a mixture of 18-crown-6 (306 mg, 1.14 mmole), tert-butyl alcohol, potassium derivative (134 mg, 1.14 mmole) and 6-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (300 mg, 1.040 mmole). The mixture is stirred for 15 minutes and then 4-bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole (361 mg, 1.04 mmole) is added. After 1.5 h, a saturated solution of NH_4Cl is added and extracted with ethyl acetate. The organic layers are combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified via flash chromatography (12 g

-46-

silica) eluting with a gradient of hexane:ethyl acetate from 20% to 100% to provide the title compound (196 mg, 34%) as a white solid. ES/MS m/z 554.0 (M+1)

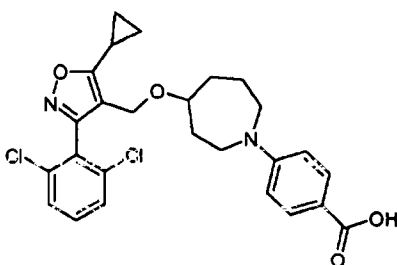
Step 2

6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

A solution of 2M lithium hydroxide (1.2 mL, 2.46 mmol) is added to a solution of 6-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (195 mg, 351.7 μ moles) in 1,4-dioxane (5 mL) and the mixture is stirred at 80 °C overnight. The organic solvent is removed and HCl (1M) is added until the solution reaches pH 3-4. The solid is filtered and washed with water and acetonitrile to provide the title compound (165 mg, 87%) as a white solid. ES/MS m/z 540.0 (M+1).

Example 24

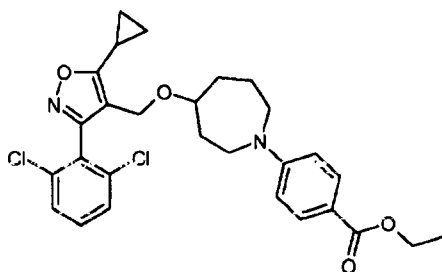
4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid, isomer A



Step 1

4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid ethyl ester

-47-



Anhydrous tetrahydrofuran (5 mL) is added at room temperature to a mixture of 4-(4-hydroxy-azepan-1-yl)-benzoic acid ethyl ester (364 mg, 1.38 mmol), 18-crown-6 (407 mg, 1.52 mmol) and tert-butyl alcohol, potassium derivative (178 mg, 1.52 mmol). The mixture is stirred for 5 minutes and then 4-bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole (480 mg, 1.38 mmol) is added. After 1.5 h, the solvent is removed and water is added. The aqueous phase is extracted with ethyl acetate. The organic layers are combined, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and the solvent is removed under reduced pressure. The residue is purified via flash chromatography (40 g silica) eluting with a gradient of ethyl acetate/hexane (0% to 30%) to provide the title compound as a colorless waxy solid (203 mg, 28%). ES/MS m/z 529.0 (M+1).

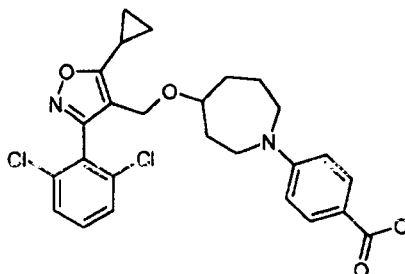
HPLC: Chiral separation: Chiralpak AD (250 x 4.6mm, 10 μ m): 6:4 Hex/IPA(0.2% DMEA) (flow rate: 12 mL/minute)

60 mg of isomer A is obtained

75 mg of isomer B is obtained

Step 2

4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid

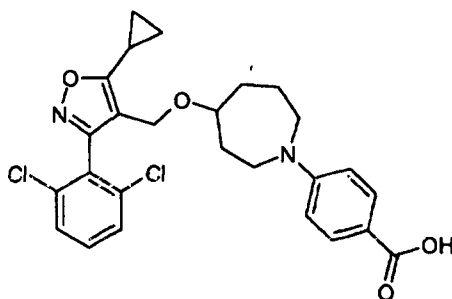


-48-

A solution 2M of lithium hydroxide (283 μ L, 566 μ moles) is added to a solution of 4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid ethyl ester (isomer A, 60 mg, 113 μ moles) in 1,4-dioxane (2 mL) and the mixture is stirred at 90 °C overnight. The organic solvent is removed and HCl (1M) is added until the solution reaches pH 3-4. The solid is filtered and purified via flash chromatography (12 g silica) eluting with a gradient of dichloromethane:ethyl acetate from 10% to 20% to provide the title compound (50 mg, 88%) as a white solid. ES/MS m/z 501.0 (M+1).

Example 25

4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid, isomer B

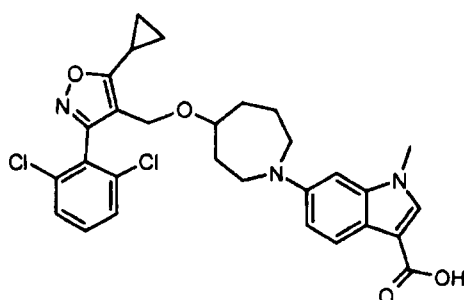


The title compound is prepared essentially as described in Step 2 of the preparation of 4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid, isomer A, using Isomer B isolated from Step 1 of 4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid. ES/MS m/z 501.0 (M+1)

Example 26

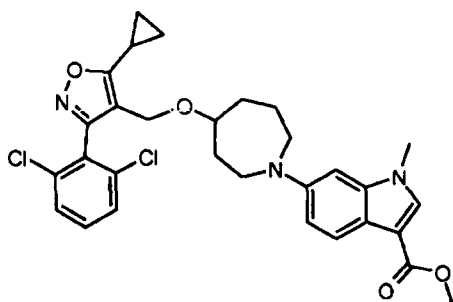
6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

-49-



Step 1

6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester



A mixture of 4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepane hydrochloride (298 mg, 0.713 mmol), 6-bromo-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (195 mg, 0.727 mmol), copper (I) iodide (40 mg, 0.208 mmol), DL-proline (60 mg, 0.516 mmol), and potassium carbonate (385 mg, 2.79 mmol) in dimethyl sulfoxide (3 mL) is heated to 100 °C for 18 h under nitrogen atmosphere. Saturated aqueous ammonium chloride is added and the mixture is extracted with ethyl acetate (3x). The combined ethyl acetate layers are washed with water (2x), brine (3x), dried (MgSO₄), and concentrated under reduced pressure. The residue is purified via flash chromatography (40 g silica) using a gradient of ethyl acetate in heptane (0 to 70%) to provided the title compound (47 mg, 12%). LC-ES/MS m/z 569.0 (M+1).

Step 2

6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

-50-

Following the procedure essentially as described in Example 1, Step2 for 5-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-biphenyl-2-carboxylic acid, 6-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-1-methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid methyl ester (47 mg, 0.083 mmol) provided 28 mg (61%) of the title compound. LC-ES/MS *m/z* 554.0 (M+1).

Example 27, listed in TABLE 3, is prepared essentially as described in the preparation of Example 26, 6-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-1-methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid using the appropriate starting materials. For Examples 27A-27D in TABLE 3, follow the procedure essentially as described in Example 26, Step 1, except the reactions are completed in a sealed tube with heating to 110 °C. For Examples 27C-27D, Step 2, substitute approximately 10 eq LiOH for NaOH sufficient to drive reaction to completion and add water in equal (vol/vol) amount to tetrahydrofuran and methanol. Stir the reaction mixture overnight at room temperature, neutralize to pH 6 with 1 N HCl, and concentrate to dryness. Dilute the material with water, extract with ethyl acetate, dry with Na₂SO₄ and concentrate to give the title compounds.

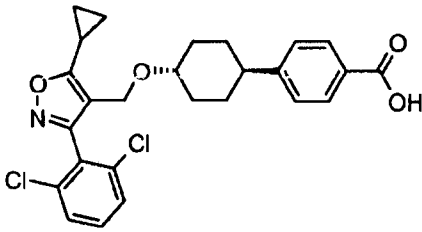
TABLE 3

Ex No	Name	Data
27	6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzo[<i>b</i>]thiophene-3-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 557
27A	5-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)piperidin-1-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 541
27B	5-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)piperidin-1-	ES/MS (M+1) 544

	yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid	
27C	6-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)piperidin-1-yl)benzo[d]isothiazole-3-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 544
27D	6-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)piperidin-1-yl)-1-methyl-1H-indazole-3-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 543

Example 28

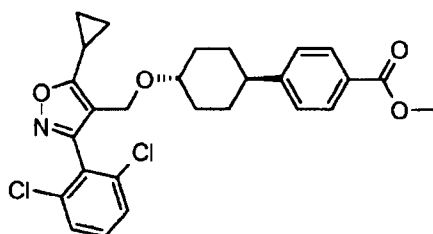
Trans-4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-benzoic acid



Step 1

Trans-4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-benzoic acid methyl ester

-52-



Trans-trifluoro-methanesulfonic acid 4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-phenyl ester (1.03 mmol, 606.00 mg), methanol (10mL), acetonitrile (15 mL), triethylamine (5.17 mmol, 720.00 μ L), Pd(OAc)₂ (52.56 μ moles; 11.80 mg), and 1,4-bis(diphenylphosphino)butane (61.90 μ moles; 26.40 mg) are combined and heated to 100 °C under CO gas (100 psi) for 4 h. The reaction mixture is cooled, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by radial chromatography (4 mm plate) eluting with a gradient of hexanes/EtOAc (85:15 to 80:20) to give the title compound (422 mg, 82%) as a white solid. MS m/z 501.8 (M+1).

Step 2

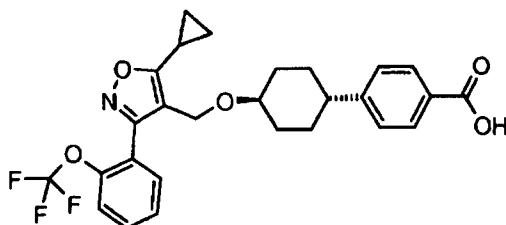
Trans-4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-benzoic acid

Trans-4-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-benzoic acid methyl ester (823.31 μ moles; 412.00 mg) is dissolved in tetrahydrofuran (8 mL) and methanol (10 mL). 2N aqueous NaOH (2.5 mL, 5 mmol) is added and the mixture is heated to 52 °C for 2 h. The reaction mixture is cooled and concentrated under reduced pressure. The residue is diluted with water (10 mL) and acidified with 5N HCl (1 mL). The solid is collected by filtration, washed with water, and dried in vacuo to give the title compound (313 mg, 78%) as a white solid. MS m/z 487.8 (M+1).

Example 29

4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-benzoic acid

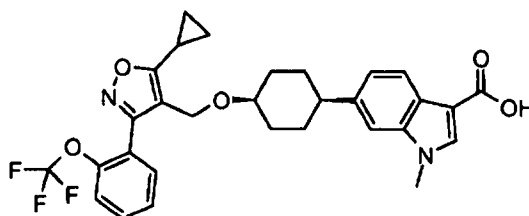
-53-



The title compound is prepared essentially according to the preparation of trans-4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-benzoic acid using the appropriate starting material. ES/MS m/z 502.0 (M+1)

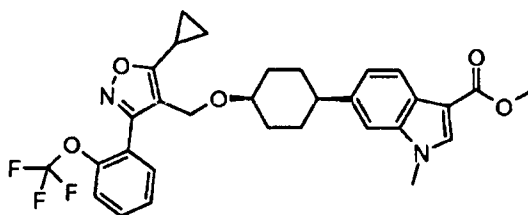
Example 30

Cis-6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid



Step 1

Cis-6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester



The title compound as a cis/trans mixture is prepared essentially as described in the preparation of trans-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-4-{4-[4-(4-methoxy-benzyloxy)-phenyl]-cyclohexyloxymethyl}-isoxazole starting from 1,6-(4-hydroxy-cyclohexyl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (202 mg, 0.703 mmol) and 4-bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazole (382 mg, 1.05 mmol). The isomers are separated by silica gel chromatography eluting with a

-54-

gradient of 25-40% EtOAc/Hexanes to provide the cis isomer [62 mg, 15.5%; MS m/z 569.0 (M+1)] and trans isomer [52 mg, 13%; MS m/z 569.0 (M+1)].

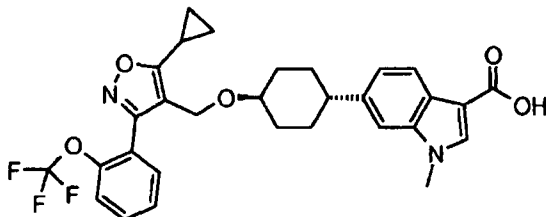
Step 2

Cis- 6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

The title compound (42 mg, 69%) is prepared essentially as described in Step 2 of trans-4- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-benzoic acid using cis-6-(4-hydroxy-cyclohexyl)-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (62 mg, 0.11 mmol) isolated in Step 1 above. MS m/z 555.2 (M+1)

Example 31

Trans-6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

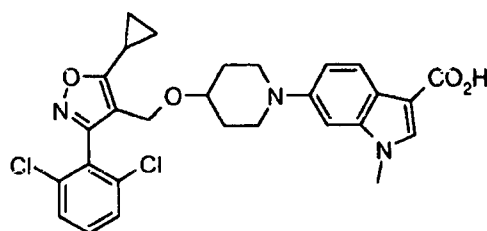


The title compound (32 mg, 63%) is prepared essentially as described in Step 2 of cis- 6- {4-[5-cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid using the trans isomer isolated in Step 1 of the preparation of cis-6- {4-[5-cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester. ES/MS m/z 555.2 (M+1).

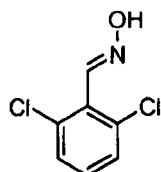
Example 32

6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

-55-



Step 1

2,6-Dichloro-benzaldehyde oxime

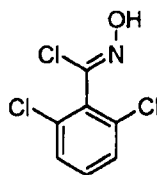
Sodium hydroxide 3N (3.14L, 9.43mol) is added dropwise to a stirred suspension of hydroxylamine hydrochloride (675.55g, 9.43mol) in 0.5L of water at 0°C. To this mixture is added dropwise a suspension of 2,6-dichlorobenzaldehyde (1500g, 8.57mol) in 7.5L of ethanol and the reaction is heated at 90°C overnight. The mixture is cooled to room temperature and then, concentrated to dryness. The solid is triturated in a mixture of H₂O/EtOH, 10:1 (4.4L), filtered and dried under high vacuum at 45°C overnight. 1621.78g of title compound (99% yield) is obtained as a white solid. MS (m/e): 190 (M+1)

Alternate procedure: Add triethylamine (23.1 g, 229 mmol) dropwise to a solution of 2,6-dichloro-benzaldehyde (20.0 g, 114 mmol) and hydroxylamine hydrochloride (10.3 g, 149 mmol) in dichloromethane (200 mL). Stir the reaction mixture for 8 h. Add water (200 mL). Separate the phases and extract the aqueous phase with dichloromethane (100 mL). Wash the combined organic phases with water (100 mL). Concentrate the combined organic phases to provide 28.8 g (94%) of the title compound.

Step 2

2,6-Dichloro-benzaldehyde chloro-oxime

-56-

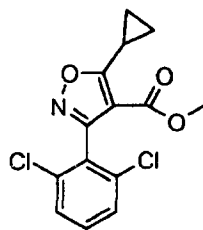


N-Chlorosuccinimide (1162g, 8.53mol) in DMF (4.5L) is added dropwise over a solution of 2,6-dichloro-benzaldehyde oxime (1621.78g, 8.53mol) in DMF (5.3L) heated at 40°C (addition is complete in about 6 hours). The mixture is stirred for 1h at that temperature. The reaction is cooled at room temperature, poured onto H₂O (30L) at 0°C, and extracted with MTBE (36L) and the aqueous phase was discarded. The organic layer is washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness (at 30°C). The crude, as a solid-oil, is triturated in 1L of hexane and the solid formed is filtered and dried under vacuum to obtain the desired compound (1440.9g, 75% yield). MS (m/e): 224 (M+1).

Alternate Procedure: Add a solution of N-chlorosuccinimide (8.4 g, 62.8 mmol) in DMF (33 mL) to a 42 °C solution of 2,6-dichloro-benzaldehyde oxime (217 g, 1.14 mol) in DMF (700 mL). Stir for 30 minutes and then add a solution of N-chlorosuccinimide (159 g, 1.19 mol) in DMF (617 mL) while maintaining the temperature between 40 °C and 45 °C. Stir for 1 hour. Cool to room temperature and stir for 2 h. The resulting solution of the title compound is used directly Step 3.

Step 3

5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester



Triethylamine (1.82L, 12.84mol) is added to 3-cyclopropyl-3-oxo-propionic acid methyl ester (913g, 6.42mol) and the mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. Then, the mixture is cooled to about 10°C and a suspension of 2,6-dichloro-benzaldehyde chloro-oxime (1440.9g, 6.42mol) in EtOH (3.2L) is added slowly (the internal temperature does not exceed 24°C). After the addition, the reaction is stirred

-57-

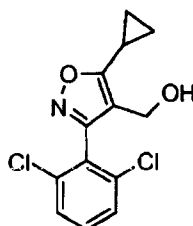
overnight at room temperature. The reaction is diluted with EtOAc (5.3L) and washed with water (1.7L). The layers are separated and the aqueous layer is extracted with EtOAc (3L). The combined organics are washed with brine, dried over Na_2SO_4 (anhyd), filtered and concentrated to about 10% of its total volume. The precipitate formed is filtered, triturated with ether (2L) and dried under vacuum to obtain title compound as a (1275.36g, 64% yield) as a white solid. MS (m/e): 312 (M+1).

Alternate procedure:

Add triethylamine (20.2 g, 0.2 mol) to 3-cyclopropyl-2-oxo-propionic acid methyl ester (18.5 g, 0.13 mol) and stir at room temperature for 30 minutes. Add the resulting solution to 1/10 of the previously prepared DMF solution of 2,5 dichlorobenzaldehyde-chloro-oxime (Alternate procedure Step 2) between 10 °C and 20 °C. Warm to 25 °C to 30 °C and stir for 20 h. Add water (285 mL). Stir for 1 h and filter to afford 30.2 g (56%) of the title compound.

Step 4

[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-yl]-methanol



Diisobutylaluminum hydride 1M/toluene (4.62L, 4.62mol) is added dropwise to a stirred solution of 5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (687.14g, 2.20mol) in THF (4.4L) at 0°C. The reaction is stirred at room temperature for 2 hours. Methanol (150mL) is added over the mixture at 0°C and stirred for 10min. Then, water (2.2L) and EtOAc (4.3L) is added. The precipitate formed is filtered through celite and all the solvents are removed in vacuum. The solid is triturated in 1L of hexane and dried under vacuum filtration to obtain title compound (534.7g, 85% yield) as a white solid. MS (m/e): 312 (M+1).

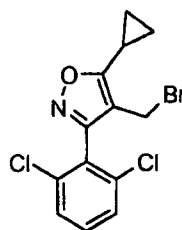
Alternate procedure: Cool a solution of 5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester (62.4 g, 200 mmol) in dichloromethane (400 mL) to 0 °C. Add diisobutylaluminum hydride (440 mL, 1.0 M, 440 mmol) while

-58-

maintaining the temperature between -5 °C and 0 °C. Stir the resulting mixture for 30 min. Warm to 15 °C to 25 °C and stir for 3 h. Add the reaction solution to 2.0 M HCl (800 mL) at ~8 °C to 10 °C. Stir for 30 minutes. Separate the phases and extract the aqueous phase with dichloromethane (200 mL). Wash the combined organic phases with water (3 X 100 mL). Concentrate the organic phase to 180 mL total volume. Add heptane (350 mL). Filter the resulting solid to afford 51.5 g (90%) of the title compound.

Step 5

4-Bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole



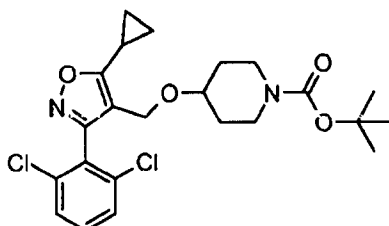
To a solution of 30g (105.58mmol) of [5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-yl]-methanol in 210 mL of dichloromethane is added 41.96g (158mmol) of triphenylphosphine. The resulting mixture is cooled in an ice bath (about 0-10°C) and added in portions to carbon tetrabromide (53g, 158.37 mmol). The reaction is stirred at room temperature for 2 h. The solvent is evaporated to obtain an orange oil which is purified on silica gel column chromatography using Hexanes to hex/EtOAc 8:2 as eluent, to obtain 33g of the title compound as a white solid (90%). MS (m/e): 346 (M+1).

Alternate procedure: Cool a solution of (5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-yl)-methanol (100 g, 0.35 mol) in dichloromethane (1200 mL) to -10 °C. Add phosphorous tribromide (105 g, 0.39 mol) dropwise while maintaining the internal temperature between -5 °C and 0 °C. Stir at -5 °C to 0 °C for 30 min. Allow to warm to between 20 °C and 25 °C and stir at 20 °C to 35 °C for 2 h. Cool the reaction mixture to 0 °C to 5 °C. Add an aqueous solution of sodium bicarbonate (775 mL) dropwise. Separate the phases. Extract the aqueous phase with dichloromethane (2 X 350 mL). Wash the combined organic phases with water (3 X 500 mL). Concentrate the organic phase to afford 115 g (94%) of the title compound as a solid.

Step 6

-59-

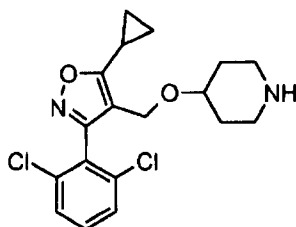
4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of 13.05g (64.83 mmol) of 4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester in THF (120 mL) is added at 0°C (ice bath) 18-crown-6 (19.6g, 73.48mmol) and potassium tertiary butoxide (8.68g, 73.48mmol). The resulting mixture is stirred for 20 min at room temperature, and added dropwise to a solution of 4-bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole (15g, 43.22mmol) in 75mL of THF. The resulting mixture was stirred at room temperature for 14h. To the reaction mixture is added water (500mL), and it is extracted with EtOAc (3 x 200mL). The organics are washed with brine (2 x 250mL), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford a crude which is purified by flash chromatography eluting with Hexanes/EtOAc 8:2, to obtain the title compound as a pale yellow oil (16g (79%)). MS (m/e): 467 (M+1)

Step7

4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidine

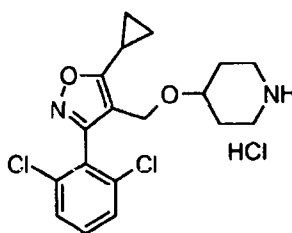


In a cooled (ice bath) 500mL flask under nitrogen, is added a solution of 4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (16 g, 34.3 mmol) in dichloromethane (80 mL). This is followed by dropwise addition of trifluoroacetic acid (80 mL) (added over 30 minutes). The reaction is stirred at room temperature for 90 min. The solvent is removed under vacuum, EtOAc

-60-

is added (400 mL), and the mixture is washed with 2 N NaOH (2 x 250 mL) and brine. The organic layer is dried over MgSO₄, filtered and evaporated to obtain the title compound as a brown oil (11.78g, 93%). MS (m/e): 367 (M+1)

Alternate Procedure: Step 6 and 7 combined to form 5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)-4-((piperidin-4-yloxy)methyl)isoxazole hydrochloride

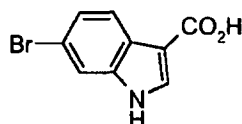


Cool a solution of 4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (352 g, 1.75 mol) and 18-crown-6 (463 g, 1.75 mol) in THF to between 0 °C and 5 °C. Add potassium *tert*-butoxide (268 g, 2.39 mol) while maintaining the temperature between 0 °C and 10 °C. Cool the resulting mixture to -10 °C to -5 °C. Add a 40 wt % solution of 4-bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole in THF (1.38 kg, 1.59 mol) while maintaining the temperature between -5 °C and 0 °C. Allow the mixture to warm to 15 °C to 25 °C and stir for 2 h. Cool to 0 °C to 5 °C, and add water dropwise while maintaining the temperature between 0 °C and 10 °C. Add ethyl acetate (3.5 L) and brine (5.5 L). Separate the phases and extract the aqueous phase with ethyl acetate (2 X 2.5 L). Wash the combined organic phases with brine (3 X 5.5 L). Concentrate the organic phase under vacuum to approximately 1.5 L total volume to afford a solution of crude 4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. Add additional ethyl acetate (3.0 L). Cool the solution to 0 °C to 5 °C. Add HCl(gaseous) (319 g, 8.75 mol) while maintaining the temperature between 0 °C and 5 °C. Allow to warm to 15 °C to 25 °C and stir for 4 h. Concentrate the mixture under vacuum to approximately 1.2 L total volume. Filter the resulting solid and wash with cold ethyl acetate (2 X 0.6 L). Dry to afford 506 g (79%) of the title compound as an off-white solid. mp 200-202 °C (by differential scanning calorimetry).

Step 8

6-bromo-indole-3-carboxylic acid

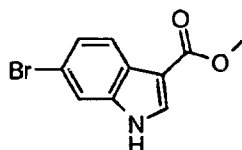
-61-



Bromine (49.58g, 3100mmol) is added slowly to a white suspension of Indole-3-carboxylic acid (50 g, 310mmol) in 500mL of acetic acid at room temperature, and the mixture is stirred at room temperature overnight. The solid formed is filtered and dried under vacuum for 3 hours to afford 45 g of the title compound as a grey solid (60%). MS (m/e): 240 (M+1)

Step 9

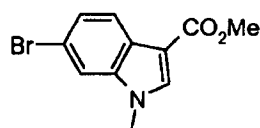
6-Bromo-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester



Acetyl chloride (29.43g, 374 mmol) is added slowly at room temperature to a solution of 6-bromo-indole-3-carboxylic acid (45 g, 187.46 mmol) in 500mL of methanol and the resulting solution is stirred at 65°C overnight. The reaction is cooled to room temperature. A white precipitates appears when cooling. After stirring 2h at room temperature, the solid is filtered off and dried under vacuum. 34.4g (72%) of the title compound is obtained as a light brown solid. MS (m/e): 254 (M+1)

Step 10

6-Bromo-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester



To a mixture of 25g (98.39 mmol) of 6-bromo-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester and 27.20g (196 mmol) of potassium carbonate in 300mL of acetonitrile is added at room temperature Methyl Iodide (20.95g, 147.6 mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature for 3 days. The solvent is evaporated, 500 ml of water is

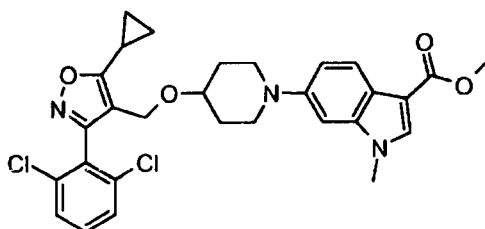
-62-

added, and the organic layer is extracted with (3X300 ml) ethyl acetate. The organics are combined, dried over magnesium sulfate and evaporated. The crude is purified by silica gel chromatography eluting with hex/EtOAc 8:2. The title compound (23.3g (88%)) is obtained as a brown solid. MS (m/e): 268 (M+1).

Alternate procedure: Add dimethyl carbonate (1.3 L, 12.4 mol) to a mixture of 6-bromo-1*H*-indole-3-carboxylic acid methyl ester (1.3 kg, 5.1 mol) and potassium carbonate (1.41 kg, 10.2 mol) in DMF (6.0 L) at room temperature. Heat the mixture to 130 °C and stir overnight. Cool the reaction mixture to ~3 °C and add ice-cold water (6 L). Filter the resulting solid, wash with methanol (2 L) and dry in a vacuum oven to afford 1.1 kg (82%) of the title compound.

Step 11

6-[4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl]-1-methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid methyl ester

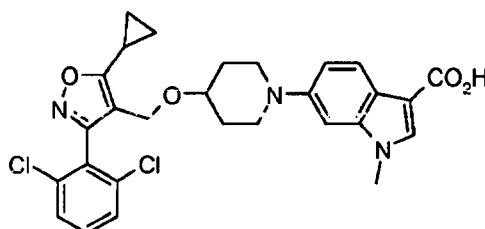


A 250mL sealed round bottom flask under nitrogen is charged with 4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidine (15g, 40.84mmol), 6-bromo-1-methyl-1*H*-indole-3-carboxylic acid methyl ester (15.33g, 57.18mmol); potassium carbonate (11.29g, 81.68mmol), copper(I) iodide (3.11g, 16.34 mmol), and proline (1.88g, 16.34 mmol) in 80 mL of dimethyl sulfoxide. The reaction mixture is heated at 120°C for 16h. Then, it is cooled down to room temperature, quenched with water (200mL) and extracted with EtOAc (3 x 150mL). The organics are washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and evaporated. The crude is purified by flash silica gel chromatography using hex/EtOAc 8:2 to 1:1 as eluent system, to obtain 9.8g of the title compound as a white solid (43%). MS (m/e): 554 (M+1)

Step 12

-63-

6-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

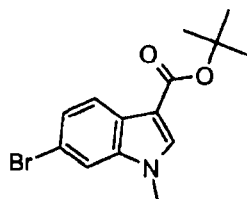


In a 500mL round bottom flask under nitrogen, containing a solution of 9g (16.23mmol) of 6-{4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester in 80 mL of methanol, 80mL of THF and 30mL dioxane, is added 2N KOH (40mL, 81.16 mmol). The reaction mixture is stirred at 70°C overnight. The reaction mixture is then cooled to room temperature, and the solvent removed under vacuum. The residue is diluted with 100mL of water, and washed with MTBE. The aqueous layer is acidified (pH 5) by addition of 2N HCl, then, it is extracted with CH₂Cl₂ (3 x 150mL). The organics are dried over MgSO₄, filtered, and evaporated to yield a light green solid that is recrystallized from MeOH/CH₃CN (6.05g (70%)). MS (m/e): 540 (M+1).

Alternate Procedures:

Step 10A

tert-Butyl 6-bromo-1-methyl-1H-indole-3-carboxylate

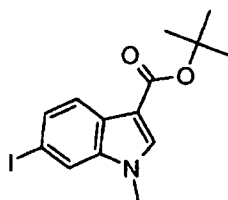


Dissolve 6-bromo-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid methyl ester (17.16 Kg, 63.98 mol) in toluene (134.5 Kg) under nitrogen atmosphere. Stir at least 15 minutes. Add magnesium sulfate to dry and charcoal to de-colorize the solution and stir at least 30 minutes. Filter the mixture. Dissolve sodium *tert*-butoxide (21.5 Kg, 223.70 mol) in toluene (43.7 kg) under a nitrogen atmosphere. Add the starting material solution mixture to the sodium *tert*-butoxide solution and heat the reaction mixture slowly over approximately 2-3 hours to a temperature of 105-108 °C and maintain temperature for 30-

60 minutes. Follow by TLC until no starting material is observed. Cool the reaction to room temperature and quench the mixture into water (177.2 Kg) cooled to 0-10 °C. Stir the reaction mixture for at least 30 minutes and separate the aqueous layer and emulsion. Wash the organic mixture with brine (2 X 47.7 Kg) maintaining the emulsion with the aqueous brine wash. Extract the combined aqueous layer with toluene (2 X 29.9 Kg). Filter organic layer and any emulsion through diatomaceous earth. Wash the filter cake with toluene (6.1 Kg). Wash the combined organic layers with brine (2 X 47.7 Kg). Add magnesium sulfate (7 Kg) and charcoal (850 g) and stir for 30 minutes. Filter the mixture and concentrate the filtrate at 50-55 °C to the lowest stirrable volume. Discontinue heating and add heptane (47.3 Kg) to the mixture. Cool the suspension to 0-5 °C for at least 2 hours and collect the solids by filtration. Rinse the solids with heptane cooled to 0-5 °C. Dry solids at 30-35 °C for 12-72 hours under vacuum to give 13.110 Kg (66%) of the title compound.

Step 10B

tert-Butyl 6-iodo-1-methyl-1H-indole-3-carboxylate



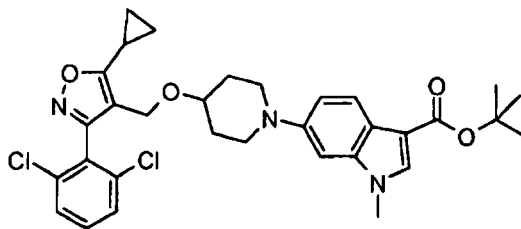
Add *tert*-butyl 6-bromo-1-methyl-1H-indole-3-carboxylate (25.87 Kg, 83.4 mol) to 1,4-dioxane (187.3 Kg) under a nitrogen atmosphere. Add sodium iodide (25 Kg, 166.79 mol), copper iodide (3.2 Kg, 16.80 mol), N,N'-dimethylethylenediamine (2.9 Kg, 32.90 mol) to the reaction mixture and heat to reflux (~102 °) for 36-48 hours. Cool the mixture to room temperature, filter through 2 in-line filters in series, (1 µm and 0.45 µm respectively) into an appropriate sized dry reactor, and rinse with dioxane (2 X 5.4 Kg). Add sodium iodide (12.5 Kg, 83.39 mol), copper iodide (1.6 Kg, 8.4 mol), and N,N'-dimethylethylenediamine (1.5 Kg, 17.02 mol) and heat the mixture to reflux for 36-48 hours. Cool to 15-30 °C, add water (417 Kg) to the reaction mixture, and stir at least 1 hour at room temperature. Collect the solids by filtration and wash with water. Add the solids to ethyl acetate (188.1 Kg) and stir for 30 minutes. Filter off undissolved solids through a plate filter with a polypropylene filter pad and filter the filtrate through 2 in-line filters in series (1 µm and 0.45 µm respectively). Wash the solids with ethyl acetate

-65-

(2 x 11.3 Kg) and filter the filtrate through 2 in-line filters in series (1 μ m and 0.45 μ m respectively) into the original filtrate. Wash the organic layer with aqueous ammonia/water solution (2 x 81.7 Kg, stir for at least 30 minutes, and separate. Repeat if aqueous ammonia layer is not colorless. Wash with brine (57.8 Kg), stir for at least 15 minutes, and separate. Add magnesium sulfate (6 Kg) and charcoal (500 g) and stir for 20 minutes. Filter the mixture through 2 in-line filters in series (1 μ m and 0.45 μ m respectively) into an appropriate-sized, dry reactor and rinse reactor with ethyl acetate (2 X 11.7 Kg) with subsequent filtering through the 2 in-line filters. Concentrate the combined filtrates at a temperature of 35-40 °C to lowest stirrable volume. Add methanol (26.4 Kg) and concentrate to lowest stirrable volume. Add methanol (66 Kg) and cool to 0-10 °C and collect the solid by filtration. Add the solid to methanol (197.9 Kg) and heat to reflux until a clear solution is obtained. Cool to 0-5 °C over 2-3 hours and stir for at least 2 hours. Collect the solids by filtration, rinse reactor with methanol (2 X 13.2 Kg), cool methanol to 0-5 °C and use to rinse the filtered solids. Dry solids at 35-40 °C for 12-72 hours under vacuum to give 16.412 Kg (55%) of the title compound.

Step 11A

tert-Butyl 6-(4-[[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-cyclopropylisoxazol-4-yl]methoxy]piperidin-1-methylindole-3-carboxylate



Add 5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)-4-[(piperidin-4-yloxy)methyl] isoxazole hydrochloride (15.609 Kg, 38.66 mol) to toluene (229.5 Kg) under a nitrogen atmosphere. Add *tert*-butyl 6-iodo-1-methylindole-3-carboxylate (18.0 Kg, 50.39 mol) and sodium *tert*-butoxide (9.3 Kg, 96.76 mol) and heat to 55-60 °C for at least 1 hour. Add 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl (304 g, 0.77 mol) and tris(dibenzylidene acetone)dipalladium, Pd₂dba₃, (354 g, 0.39 mol) and heat the mixture to 55-60 °C. Do not allow temperature to go above 65 °C. Follow by TLC until no starting material (5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)-4-[(piperidin-4-yloxy)methyl] isoxazole hydrochloride is observed). Discontinue heating, add water (31.2 Kg) and cool mixture

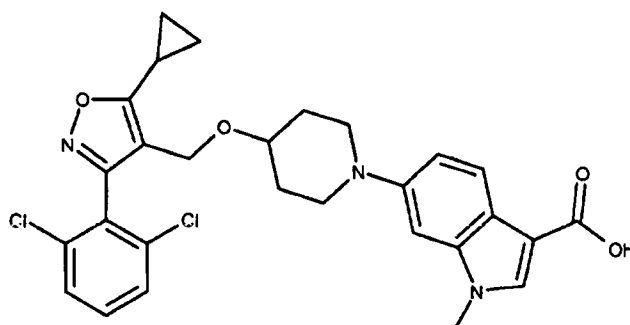
-66-

to 15-30 °C. Separate the layers and filter the aqueous layer and emulsion through diatomaceous earth. Wash the filter cake with toluene (2 x 5.4 Kg) and combine the washes with the aqueous filtrate. Stir for 10 minutes and separate the layers. Combine the organic layer with the original organic layer. Re-extract the aqueous layer with toluene (13.5 Kg). Combine organics and wash with brine (2 X 30.3 Kg) and separate the layers. Add magnesium sulfate (5.0 Kg) and charcoal (800 g) to the organic layer and stir for 20 minutes. Filter the mixture. Rinse filter cake with toluene (5.4 Kg) and combine the organics. Add silica gel (7.0 Kg), and stir for 20-30 minutes. Add thiol derivatized silica gel (6.2 Kg) and stir for at least 15 hours. Filter solids. Wash the filter cake with toluene (2 X 10.8 Kg) and combine washes with filtrate. Concentrate washes at 50-55 °C to lowest stirrable volume. Cool to 15-30 °C and add heptane (22.3 Kg) in a thin stream. Stir for 30-60 minutes. Add heptane (21.3 Kg) in a thin stream and stir for at least 1 hour. Cool to 0-5 °C and stir for 1-2 hours. Collect solids by filtration. Wash the filter cake with heptane (2 X 4.2 kg) cooled to 0-5 °C. Dry the solids at 50-55 °C for 12-72 hours under vacuum. Add the dry solids to toluene (45.7 Kg) and heat until a clear solution is obtained. Cool to 15-30 °C and add heptane (36.2 Kg). Stir for 30-90 minutes at room temperature. Add heptane (18.1 Kg) and stir 30-90 minutes. Repeat the addition of heptane (18.1 Kg) and stir for 1-2 hours. Cool the suspension to 0-5 °C and stir for 30-90 minutes. Collect the solids by filtration. Wash the filter cake with heptane (2 X 9.0 kg) cooled to 0-5 °C. Dry the solids at 50-55 °C for 12-72 hours under vacuum. Add the dry solids to methanol (118.6 Kg) and heat the suspension to reflux for 30-60 minutes. Cool the suspension to 0-5 °C and stir for 30-60 minutes. Collect the solids by filtration. Wash the filter cake with methanol (16.9 kg) cooled to 0-5 °C. Dry the solids at 45-50 °C for 12-72 hours under vacuum to give 19.102 Kg (89%) of the title compound.

Step 12A

6-[4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl]-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid

-67-

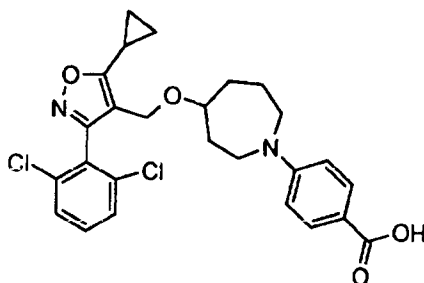


To formic acid (116.5 Kg), add *tert*-butyl 6-(4-{{3-(2,6-dichlorophenyl)-5-cyclopropylisoxazol-4-yl}methoxy}piperidyl)-1-methylindole-3-carboxylate (19.102 Kg, 34.45 mol) under a nitrogen atmosphere. Stir the mixture at 20-30 °C for 24-72 hours. Follow by HPLC until no starting material is observed. Add water (286.5 Kg) and stir for at least 1 hour. Add water (133.7 Kg) and stir for at least 30 minutes, repeat with a further addition of water (133.7 Kg) with stirring for at least 30 minutes. Collect the solids by filtration and rinse the filter cake with water (3 X 30 Kg). Add the wet solids to methanol (75.5 Kg) and stir the suspension for at least 12 hours. Cool the suspension to 0-5 °C and stir for at least 1 hour. Collect the solids by filtration. Wash the solids with a solution of methanol (9.1 Kg) and water (1.1 Kg) cooled to 0-5 °C and repeat. Dry solids at 50-55 °C for 12-72 hours under vacuum. Add the solids to formic acid (28.5 Kg) and water (2.3 Kg) and stir for 10-20 minutes. Filter the mixture. Add water (49.7 Kg) and stir for 30-60 minutes. Add water (2 X 36.6 Kg) and stir for at least 30 minutes. Collect solids by filtration and rinse with water (3 X 15.9 Kg). Add collected solids to methanol (58.2 Kg). Stir for at least 12 hours, cool to 0-5 °C and stir for at least 1 hour. Collect solids by filtration. Wash solids with a solution of methanol (8.1 Kg) and water (1.1 Kg) cooled to 0-5 °C, repeat once. Add the collected solids to a solution of methanol (115.6 Kg) and water (14.6 Kg). Heat the suspension to reflux for 2-3 hours, cool to 0-5 °C and stir 1 hour. Collect the solids by filtration. Wash the solids with a solution of methanol (17.3 Kg) and water (2.2 Kg) cooled to 0-5 °C, repeat once. Dry collected solids at 60-65 °C for 12-72 hours under vacuum to give 13.584 Kg (73%) of the title compound.

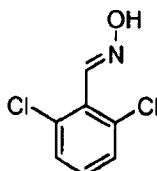
Example 33

4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid

-68-

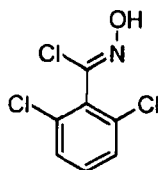


Step 1

2,6-Dichloro-benzaldehyde oxime

Sodium hydroxide 3N (3.14L, 9.43mol) is added dropwise to a stirred suspension of hydroxylamine hydrochloride (675.55g, 9.43mol) in 0.5L of water at 0°C. To this mixture is added dropwise a suspension of 2,6-dichlorobenzaldehyde (1500g, 8.57mol) in 7.5L of ethanol and the reaction is heated at 90°C overnight. The mixture is cooled to room temperature and then, concentrated to dryness. The solid is triturated in a mixture of H₂O/EtOH, 10:1 (4.4L), filtered and dried under high vacuum at 45°C overnight. 1621.78g of title compound (99%) is obtained as a white solid. MS (m/e): 190 (M+1)

Step 2

2,6-Dichloro-benzaldehyde chloro-oxime

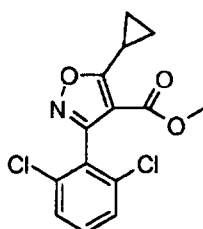
N-Chlorosuccinimide (1162g, 8.53mol) in DMF (4.5L) is added dropwise over a solution of 2,6-dichloro-benzaldehyde oxime (1621.78g, 8.53mol) in DMF (5.3L) heated at 40°C (addition is complete in about 6 hours). The mixture is stirred for 1h at that temperature. The reaction is cooled at room temperature, poured onto H₂O (30L) at 0°C, and extracted with MTBE (36L). The organic layer is washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness (at 30°C). The crude, as a solid-oil, is

-69-

trituated in 1L of hexane and the solid formed is filtered and dried under vacuum to obtain the desired compound (1440.9g, 75% yield). MS (m/e): 224 (M+1)

Step 3

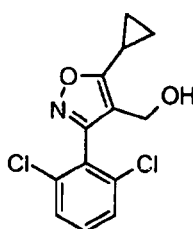
5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid methyl ester



Triethylamine (1.82L, 12.84mol) is added to 3-cyclopropyl-3-oxo-propionic acid methyl ester (913g, 6.42mol) and the mixture is stirred at room temperature for 30 minutes. Then, the mixture is cooled to about 10°C and a suspension of 2,6-dichloro-benzaldehyde chloro-oxime (1440.9g, 6.42mol) in EtOH (3.2L) is added slowly (the internal temperature does not exceed 24°C). After the addition, the reaction is stirred overnight at room temperature. The reaction is diluted with EtOAc (5.3L) and washed with water (1.7L). The layers are separated and the aqueous layer is extracted with EtOAc (3L). The combined organics are washed with brine, dried over Na₂SO₄ (anhyd), filtered and concentrated to about 10% of its total volume. The precipitate formed is filtered, trituated with ether (2L) and dried under vacuum to obtain title compound (1275.36g, 64% yield) as a white solid. MS (m/e): 312 (M+1).

Step 4

[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-yl]-methanol

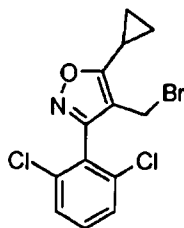


Diisobutylaluminum hydride 1M/toluene (4.62L, 4.62mol) is added dropwise to a stirred solution of 5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole-4-carboxylic acid

-70-

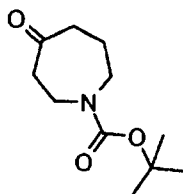
methyl ester (687.14g, 2.20mol) in THF (4.4L) at 0°C. The reaction is stirred at room temperature for 2 hours. Methanol (150mL) is added over the mixture at 0°C and stirred for 10min. Then, water (2.2L) and EtOAc (4.3L) is added. The precipitate formed is filtered through celite and all the solvents are removed in vacuum. The solid is triturated in 1L of hexane and dried under vacuum filtration to obtain title compound (534.7g, 85% yield) as a white solid. MS (m/e): 312 (M+1)

Step 5

4-Bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole

To a solution of 30g (105.58mmol) of [5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-yl]-methanol in 210 mL of dichloromethane is added 41.96g (158mmol) of triphenylphosphine. The resulting mixture is cooled in an ice bath (about 0-10°C) and added in portions to carbon tetrabromide (53g, 158.37 mmol). The reaction is stirred at room temperature for 2 h. The Solvent is evaporated to obtain an orange oil which is purified on silica gel column chromatography using Hexanes to hex/EtOAc 8:2 as eluent, to obtain 33g of the title compound as a white solid (90%). MS (m/e): 346 (M+1).

Step 6

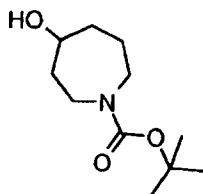
4-Oxo-azepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of hexahydro-4H-azepin-4-one monohydrochloride (4.87 g, 32.55 mmol), in 40mL of 1,4-dioxane is added 8.06g (35.80mmol) of di-*t*-butyldicarbonate. The resulting suspension is stirred at room temperature for 10 minutes followed by addition of slurry of sodium carbonate 2.07g (19.53 mmol) in water. The resulting

-71-

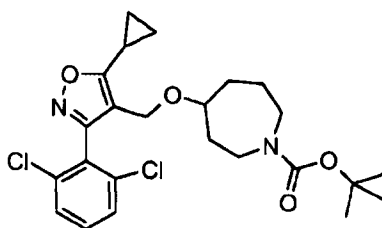
mixture is stirred at 80°C for 2 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue is diluted and extracted with EtOAc (100 mL x 3). The combined organic layers are dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to obtain an orange oil which is purified on silica gel column chromatography (eluting with Hexanes/EtOAc 7:3) to afford 6.51 g of the title compound as a colorless oil (93%). MS (m/e): 214 (M+1).

Step 7

4-Hydroxy-azepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester

To a solution of 1g (4.69mmol) of 4-oxo-azepane-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester), in 2 mL of Methanol and 8mL of THF, is added at 0°C (ice bath) sodium tetrahydroborate (0.18g, 4.69mmol). The resulting mixture is stirred at 0°C for 1 h. To the reaction mixture is added at 0°C (ice bath), a solution of HCl (1N) (2 mL), then solvent is removed and the resulting slurry is diluted with water and extracted with EtOAc (250 mL). The organic layers are combined, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated to afford the title compound as a colorless oil (0.95g, 94%). MS (m/e): 216 (M+1).

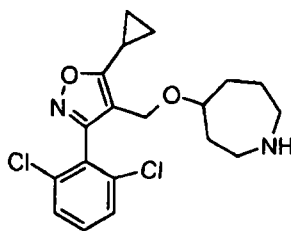
Step 8

4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester

-72-

To a solution of 36.11 g (167.7 mmol) of 4-hydroxy-azepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 300mL of tetrahydrofuran at 0°C (ice bath), 18-crown-6 (63.43g, 237.58 mmol) and potassium tert-butoxide (28.06g, 250.04 mmol) are added. The resulting mixture is stirred for 20 min at room temperature under nitrogen, followed by addition of a solution of 48.5g (139.75 mmol) of 4-Bromomethyl-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazole in 100 mL tetrahydrofuran over a 1 hour period. The resulting mixture is stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for 12 hours. Water (200mL) is added to the reaction mixture and the solvent is removed under reduced pressure. The resulting brown oil is diluted with EtOAc (2 x 250mL), and washed with brine (2 x 150 mL). The organic layer is dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford a crude which is purified on silica gel column chromatography (Eluting with Hexanes/EtOAc 8:2) to obtain 56 g of the title compound as a white/yellow oil. (83%). MS (m/e): 481 (M+1).

Step 9

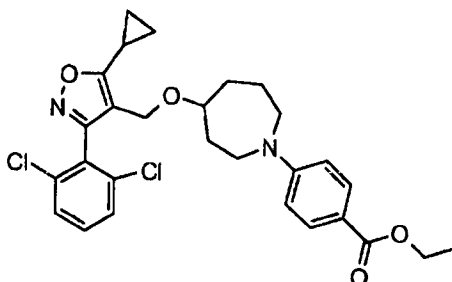
4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepane

A solution of 56g (116.32mmol) of 4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepane-1-carboxylic acid tert-butyl ester in 150mL of dichloromethane at 0°C (ice bath) is treated with trifluoroacetic acid (150mL, 1.98mol). The mixture is stirred at room temperature under nitrogen for 2 hours. The reaction mixture is concentrated. The crude product is dissolved with EtOAc (300 mL), washed with a solution 2N-NaOH (2 x 100 mL) and washed with brine (1 x 100 mL). The organics are dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford 38 g of the desired compound as a yellow oil (86%). MS (m/e): 381 (M+1).

Step 10

-73-

4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid ethyl ester

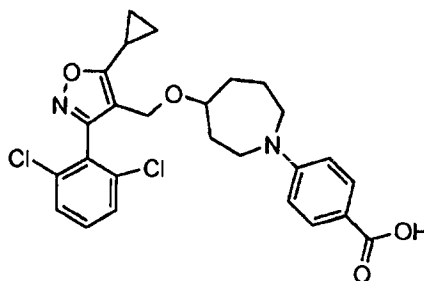


To a solution of 16g (42mmol) of 4-[5-cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepane in 40mL of dimethyl sulfoxide, is added ethyl 4-iodobenzoate (21g, 67mmol), proline (2g, 16.7mmol) and copper(I) iodide (3.2g, 16.7mmol). The resulting mixture is degassed with nitrogen followed by addition of potassium carbonate (11.6g, 84mmol). The reaction mixture is stirred at 100°C for 14 hours. The mixture is cooled to room temperature and quenched with water. The mixture is extracted with EtOAc, the organics are dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford a crude which is purified on silica gel column chromatography (Eluting with Hexanes/EtOAc 8:2), to obtained 17g of the title racemic compound.

The racemic material is subjected to chiral purification (Chiralpak™ column, hex-DMEA (0.2%)/ IPA 6:4 as eluent) to afford 8.28g of the desired chiral isomer (isomer B). MS (m/e): 529 (M+1).

Step 11

4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid

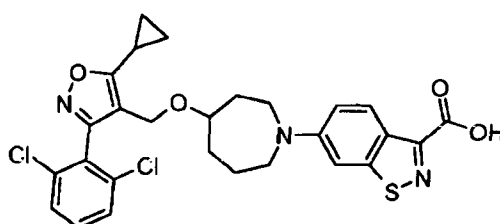


-74-

To a solution of 8.28g (15.64mmol) of 4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid ethyl ester (Isomer B) in 50 mL of Ethanol and 150 mL of tetrahydrofuran, is added potassium hydroxide (55.16g, 78.19mmol). The resulting mixture is stirred at 60°C for 14 hours. The mixture is cooled to room temperature and acidified with 2N HCl to pH 5-6. The solvent is removed under vacuum, the resulting slurry is diluted with CH₂Cl₂ (150 mL) and washed with water (2 x 80 mL). The organic layer is dried (MgSO₄), filtered and concentrated to afford 7.76 g of the title compound as a white solid (98%). MS (m/e): 501(M+1).

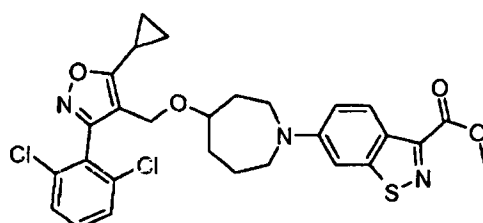
Example 34

6-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[d]isothiazole-3-carboxylic acid



Step 1

Intermediate Preparation 34A: Methyl 6-(4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[d]isothiazole-3-carboxylate



To an oven dried flask purged with argon, add 4-((azepan-4-yloxy)methyl)-5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol (0.51 g, 1.34 mmol), methyl 6-bromobenzo[d]isothiazole-3-carboxylate (0.30 g, 1.10 mmol), cesium carbonate (0.51 g, 1.56 mmol), X-Phos (0.04 g, 0.084 mmol), xylene (10 ml) and Pd₂(dba)₃ (0.025 g, 0.028 mmol). Purge the mixture with argon and heat to 130 °C until the starting materials are consumed as confirmed by TLC. Cool the reaction mixture to room temperature, filter

-75-

through celite and concentrate *in vacuo*. The crude product is purified by flash chromatography on silica gel eluting with 6:4 hexane/ethyl acetate to give 0.30 g (47.0%) of the title compound as an off white solid. ES/MS m/z 571.11 (M+1).

The compounds listed in TABLE 4 are prepared essentially as described in Example 34, Step 1 using the appropriate amine and bromide intermediates (reagents). Preparations 1 and 2 use S-Phos (0.075 eq) and BINAP (0.075 eq) instead of X-Phos (0.075 eq) – which was used in all other preparations in Table 4.

TABLE 4

Prep No	Name	Data
35A	Methyl 4-(4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-2-methylbenzoate	ES/MS (M+1) 529.16
36A	Methyl 3-(4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzoate	ES/MS (M+1) 515.12
37A	Methyl 6-(4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-1-methyl-1H-indazole-3-carboxylate	ES/MS (M+1) 571.13
38A	Methyl 5-(4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylate	ES/MS (M+1) 571.09
39A	Methyl 5-(4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate	ES/MS (M+1) 568.26
40A	Methyl 6-(4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylate	ES/MS (M+1) 571.12
41A	Methyl 6-(4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-1-methyl-1H-indole-2-carboxylate	ES/MS (M+1) 568.25
42A	Methyl 4-(4-((1-(2,6-dichlorophenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzoate	ES/MS (M+1) 516.15
43A	Methyl 4-(4-((1-(2,6-dichlorophenyl)-4-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzoate	ES/MS (M+1) 517.15

44A	Methyl 4-(4-((5-cyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzoate	ES/MS (M+1) 522.10
45A	Methyl 6-(4-((5-cyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylate	ES/MS (M+1) 584.30
46A	Ethyl 6-(4-((5-cyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[b]thiophene-3-carboxylate	ES/MS (M+1) 601.26

Step 2

6-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[d]isothiazole-3-carboxylic acid

Potassium hydroxide (0.118 g, 2.10 mmol) is added to a solution of methyl 6-(4-((5-cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[d]isothiazole-3-carboxylate (0.30 g, 0.52 mmol) in ethanol (2ml) and tetrahydrofuran (6 mL). The mixture is stirred at 60 °C for 24 h and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in water (8ml), acidified to pH~5 with 1 N HCl and extracted with dichloromethane (2x10ml). The organic extracts are dried over sodium sulfate and the solvent is evaporated *in vacuo* to give 0.15 g (51.0 %) of the title compound as an off white solid. ES/MS m/z 558.06 (M+1).

The compounds listed in TABLE 5 are prepared essentially as described in the preparation of Example 34, Step 2, using the esters from preparations 35A-46A.

TABLE 5

Ex No	Name	Data
35	4-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-2-methylbenzoic acid	ES/MS (M+1) 514.14
36	3-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzoic acid	ES/MS (M+1) 501.14

-77-

37	6-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -indazole-3-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 555.22
38	5-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 557.11
39	5-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 554.25
40	6-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 557.07
41	6-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichlorophenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -indole-2-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 554.17
42	4-(4-((1-(2,6-Dichlorophenyl)-4-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzoic acid	ES/MS (M+1) 502.19
43	4-(4-((1-(2,6-Dichlorophenyl)-4-isopropyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzoic acid	ES/MS (M+1) 503.16
44	4-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzoic acid	ES/MS (M+1) 517.18

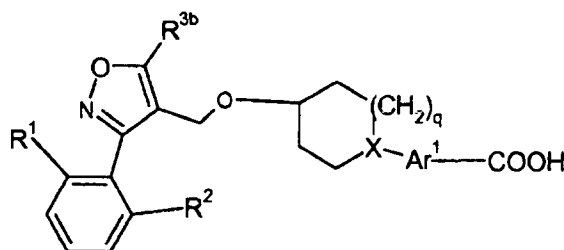
-78-

45	6-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)-1-methyl-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 570.27
46	6-(4-((5-Cyclopropyl-3-(2-(trifluoromethoxy)phenyl)isoxazol-4-yl)methoxy)azepan-1-yl)benzo[<i>b</i>]thiophene-3-carboxylic acid	ES/MS (M+1) 573.07

-79-

We claim:

1. A compound of formula



wherein:

q is 1 or 2;

R¹ is chloro, fluoro, or trifluoromethoxy;

R² is hydrogen chloro, fluoro, or trifluoromethoxy;

R^{3b} is trifluoromethyl, cyclopropyl or isopropyl;

X is C or N, provided that when X is C, q is 1;

Ar¹ is selected from the group consisting of benzoisothiazolyl, benzothienyl, indazolyl, indolyl, naphthyl, phenyl and pyridinyl, each optionally substituted methyl or phenyl; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein R¹ is chloro or trifluoromethoxy and R² is hydrogen or chloro; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

3. A compound according to either claim 1 or claim 2 wherein R¹ and R² are both Chloro or wherein R¹ is trifluoromethoxy and R² is hydrogen; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 wherein R^{3b} is cyclopropyl or isopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R^{3b} is cyclopropyl; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

6. A compound according to any one of claims 1 to 5 wherein Ar¹ is 6-benzoisothiazolyl, 5-benzothienyl, 6-benzothienyl, 6-indazolyl, 5-indolyl or 6-indolyl, 4-phenyl and 2-pyridinyl, each optionally substituted with methyl or phenyl; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 wherein Ar¹ is 6-benzoisothiazolyl, 5-benzothienyl, 6-benzothienyl, 6-indazolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, or 4-

phenyl, each optionally substituted with methyl; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

8. A compound according to any one of claims 1 to 7 wherein Ar¹ group is 5-benzothieryl, 6-benzothieryl, 5-indolyl, 6-indolyl or 4-phenyl, each optionally substituted with methyl; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

9. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein q is 1 and X is N; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

10. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein q is 1 and X is C; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

11. A compound according to any one of claims 1 to 8 wherein q is 2 and X is N; or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

12. A compound according to claim 1 wherein R¹ is chloro or trifluoromethoxy; R² is hydrogen or chloro; R^{3b} is cyclopropyl; X is C or N and Ar¹ group is 4-phenyl, 2-pyridinyl, 6-indolyl or 6-benzothieryl each optionally substituted with methyl.

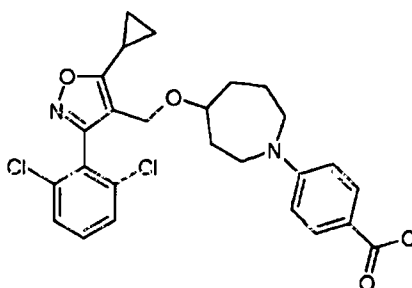
13. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
5-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-biphenyl-2-carboxylic acid,
5-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-biphenyl-2-carboxylic acid,
5-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-biphenyl-2-carboxylic acid,
4-{4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-naphthalene-1-carboxylic acid,
4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-3-methyl-benzoic acid,
4-{4-[5-Isopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic acid,
4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-benzoic acid,
4-{4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-2-methyl-benzoic acid,

4- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl} -2-methyl-benzoic acid,
4- {4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl} -2-methyl-benzoic acid,
4- {4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl} -benzoic acid,
6- {4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl} -1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid,
6- {4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl} -benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid,
6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl} -1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid,
6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl} -1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid,
6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl} -benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid,
4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-carboxylic acid,
4- {4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-5-isopropyl-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl} -3-methyl-benzoic acid,
4- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl} -benzoic acid,
6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl} -1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid,
6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl} -benzo[b]thiophene-3-carboxylic acid,
Trans-4- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl} -benzoic acid,
Trans-4- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl} -benzoic acid,
Trans-6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl} -1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid, and

-82-

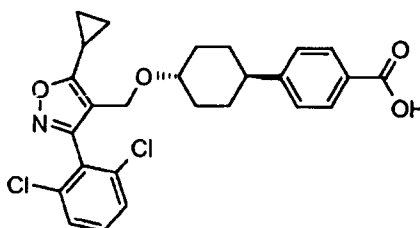
Cis- 6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid;
or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

14. The compound 4- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-azepan-1-yl}-benzoic acid



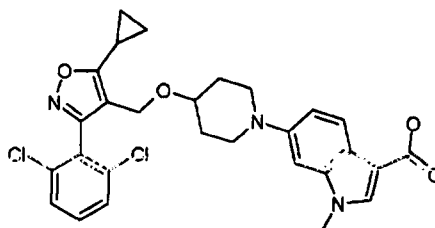
or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

15. The compound trans-4- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl}-benzoic acid



or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

16. The compound 6- {4-[5-Cyclopropyl-3-(2,6-dichloro-phenyl)-isoxazol-4-ylmethoxy]-piperidin-1-yl}-1-methyl-1H-indole-3-carboxylic acid



or a pharmaceutically acceptable salt or enantiomer thereof.

17. A method for treating dyslipidemia and related diseases comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to any one of Claims 1 to 16 to a patient in need thereof.

-83-

18. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of Claims 1 to 16 and a carrier, diluent, or excipient.
19. A compound according to any one of Claims 1 to 16 for use in therapy.
20. A compound according to any one of Claims 1 to 16 for use in the treatment of dyslipidemia and related diseases.

COMPUESTOS Y METODOS PARA MODULAR EL RECEPTOR**FARNESOIDE X (FXR)****CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5 La invención actual se relaciona con los campos de química medicina, farmacología, y medicina. Específicamente, la invención se relaciona con nuevos compuestos útiles para el tratamiento de dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipidemia.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipidemia, por ejemplo aterosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, apoplejía, etc., son causas principales de muerte, morbilidad, y pérdida económica. Los lípidos de plasma, especialmente fracciones de colesterol, se reconoce que tienen un papel significativo en salud cardiovascular. La modulación favorable de lípidos de plasma tales como triglicéridos, colesterol HDL, y colesterol LDL es deseable.

20

Esfuerzos numerosos están en marcha para proporcionar entidades moleculares seguras y eficaces para el tratamiento de enfermedades relacionadas con dislipidemia. Por ejemplo, la solicitud de patente WO 2004/048349 A1 describe compuestos supuestamente útiles como agonistas del receptor farnesoide X (FXR). La solicitud internacional PCT

25

Los agonistas de FXR son ligandos para un receptor nuclear que regula la transcripción de genes que controlan el metabolismo de triglicérido, colesterol, y carbohidrato. Los esfuerzos anteriores y otros no son opuestos, permanece una necesidad de descubrir y desarrollar compuestos que se creen son agonistas de FXR potentes y eficaces (basados en modelos *in vitro* e *in vivo*). Tales compuestos podrían ser útiles para el tratamiento de trastornos caracterizados o resultantes de un perfil de lípido indeseable incluyendo dislipidemia y enfermedades relacionadas, por ejemplo, aterosclerosis.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



25 en donde:

q es 1 ó 2, siempre que cuando X sea C, q es 1;

U es O, N o C; siempre que cuando U sea O o N, R^{3a} está ausente; y siempre que cuando U sea N o C, el enlace UN es un enlace doble; y siempre que cuando W sea C, el enlace WN es

5 un enlace doble;

W es C o N;

X es C o N;

R¹ es cloro, fluoro, o trifluorometoxi;

R² es hidrógeno, cloro, fluoro, o trifluorometoxi;

10 R^{3a} es hidrógeno, o está ausente;

R^{3b} es trifluorometilo, ciclopropilo o isopropilo; Ar¹ se selecciona del grupo que consiste de 6-indolilo, 6-benzotienilo, 4-naftilo, 4-fenilo, y 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos

15 independientemente seleccionados del grupo que consiste de metilo, etilo, y fenilo; y

R⁵ es COOH; o una sal, enantiómero, diastereómero farmacéuticamente aceptable o mezcla de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son
20 agonistas de FXRs. Los compuestos de la presente invención son útiles para alterar benéficamente perfiles de lípidos incluyendo pero no limitados a disminución de niveles de colesterol totales, disminución de niveles de colesterol LDL, disminución de niveles de colesterol VLDL, elevación de
25 niveles de colesterol HDL, y/o disminución de niveles de

triglicéridos. Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para tratar condiciones mediadas por FCR tales como dislipidemia y enfermedades relacionadas con dislipidemia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo.

La presente invención también proporciona un método para tratar aterosclerosis que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un paciente en necesidad del mismo.

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

La presente invención también se refiere a compuestos de la presente invención para el uso en terapia, en particular para el uso en el tratamiento de dislipidemia y enfermedades relacionadas. La presente invención también se refiere a compuestos de la presente invención para el uso en tratamiento de aterosclerosis.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de dislipidemia o enfermedades relacionadas. La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de la presente invención en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de

ateroesclerosis.

El término "dislipidemia" como se usa en la presente se refiere a una anormalidad en, o cantidades anormales de lípidos y lipoproteínas en la sangre y los
5 estados de enfermedad resultantes, causados por, exacerbados por, o adjuntos a tal anormalidad (véase *Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29th edition, W.B Saunders publishing Company, New York, NY*). Los estados de enfermedad incluidos dentro de la definición de dislipidemia como se usa
10 en la presente incluyen hiperlipidemia, hipertrigliceremia, HDL de bajo plasma, LDL de alto plasma, VLDL de alto plasma, colestasis de hígado, e hipercolesterolemia.

La frase "enfermedades relacionadas con dislipidemia" como se usa en la presente se refiere a
15 enfermedades incluyendo pero no limitadas a aterosclerosis, trombosis, enfermedad de arteria coronaria, apoplejía, e hipertensión. Las enfermedades relacionadas con dislipidemia también incluyen enfermedades metabólicas tales como obesidad, diabetes, resistencia a insulina, y complicaciones
20 de las mismas. Complicaciones de diabetes incluyen pero no se limitan a retinopatía diabética.

Como se usa en la presente, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la invención que es parte de un régimen
25 terapéutico aprobado, o se determina por un prescriptor

calificado para ser suficiente tomada como se dirige, para tratar una condición descrita en la presente.

Los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros quirales, y por consiguiente, pueden existir en 5 formas ópticamente activas. Tales formas ópticamente activas o estereoisómeros están dentro del ámbito de la presente invención. Si se desea un estereoisómero particular, se puede preparar por métodos bien conocidos en la técnica.

Preferiblemente R^1 es cloro o trifluorometoxi.

10 Preferiblemente, R^2 es cloro o H.

Preferiblemente R^{3b} es ciclopropilo o isopropilo.

Un grupo preferido Ar^1 es un 4-fenilo, 2-piridinilo, 6-benzotienilo o 6-indolilo opcionalmente sustituido. Más preferido Ar^1 es un 4-fenilo, 6-indolilo, o 6-benzotienilo 15 opcionalmente sustituido. Muy preferido Ar^1 es 4-fenilo o 6-indolilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente Ar^1 es opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo y fenilo. Un sustituyente opcional más preferido es metilo.

20 También es preferido un compuesto de fórmula I en donde: R^1 es cloro o trifluorometoxi; R^2 es hidrógeno o cloro; R^{3a} es hidrógeno o está ausente; R^{3b} es ciclopropilo o isopropilo y grupo Ar^1 es 4-fenilo, 2-piridinilo, 6-indolilo, o 6-benzotienilo cada uno opcionalmente sustituido con un 25 grupo seleccionado de metilo o trifluorometilo o fenilo.

También es preferido un compuesto de fórmula I en donde q es 1; R¹ es cloro o trifluorometoxi; R² es hidrógeno o cloro; R^{3b} es ciclopropilo y grupo Ar¹ es 4-fenilo, 2-piridinilo, o 6-indolilo, cada uno opcionalmente sustituido
5 con metilo.

También es preferido un compuesto de fórmula I en donde q es 2; R¹ es cloro o trifluorometoxi; R² es hidrógeno o cloro; R^{3b} es ciclopropilo; X es N y grupo Ar¹ es 4-fenilo, 2-piridinilo, o 6-indolilo, cada uno opcionalmente sustituido
10 con metilo.

También es preferido un compuesto de fórmula I en donde U es oxígeno, y W es carbono que forma un anillo isoxazol; R¹ es cloro o trifluorometoxi; R² es hidrógeno o cloro; R^{3a} está ausente y R^{3b} es ciclopropilo y grupo Ar¹ es 4-fenilo, 2-piridinilo, 5-indolilo o 6-benzotienilo cada uno
15 opcionalmente sustituido con metilo.

También es preferido un compuesto de fórmula I en donde: U y W son ambos nitrógeno que forma un anillo triazol; R¹ es cloro o trifluorometoxi; R² es hidrógeno o cloro; R^{3a}
20 está ausente y R^{3b} es ciclopropilo o isopropilo y grupo Ar¹ es 4-fenilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo.

También es preferido un compuesto de fórmula I en donde: U es carbono, W es nitrógeno que forma un anillo
25 pirazol; R¹ es cloro o trifluorometoxi; R² es hidrógeno o

cloro; R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es ciclopropilo, o isopropilo y grupo Ar^1 es 4-fenilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo.

También es preferido un compuesto de fórmula I en
5 donde q es 1; U es oxígeno, y W es carbono que forma un anillo isoxazol; R^1 es cloro o trifluorometoxi; R^2 es hidrógeno o cloro; R^{3a} está ausente y R^{3b} es ciclopropilo; X es C y grupo Ar^1 es 4-fenilo, 2-piridinilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo cada uno opcionalmente sustituido con metilo.

10 También es preferido un compuesto de fórmula I en donde: q es 1; U y W son ambos nitrógeno que forma un anillo triazol; R^1 es cloro o trifluorometoxi; R^2 es hidrógeno o cloro; R^{3a} está ausente y R^{3b} es ciclopropilo o isopropilo; X es C y grupo Ar^1 es 4-fenilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo,
15 cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo.

También es preferido un compuesto de fórmula I en donde q es 1; U es carbono, W es nitrógeno que forma un anillo pirazol; R^1 es cloro o trifluorometoxi; R^2 es hidrógeno o cloro; R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es ciclopropilo, o isopropilo;
20 X es C y grupo Ar^1 es 4-fenilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo.

También es preferido un compuesto de fórmula I en donde U es oxígeno, y W es carbono que forma un anillo isoxazol; R^1 es cloro o trifluorometoxi; R^2 es hidrógeno o
25 cloro; R^{3a} está ausente y R^{3b} es ciclopropilo; X es N y grupo

Ar¹ es 4-fenilo, 2-piridinilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo cada uno opcionalmente sustituido con metilo.

También es preferido un compuesto de fórmula I en donde: U y W son ambos nitrógeno que forma un anillo triazol;
 5 R¹ es cloro o trifluorometoxi; R² es hidrógeno o cloro; R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es ciclopropilo o isopropilo; X es N y grupo Ar¹ es 4-fenilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo.

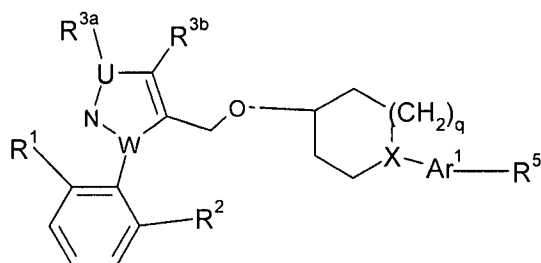
También es preferido un compuesto de fórmula I en donde: U es carbono, W es nitrógeno que forma un anillo pirazol;
 10 R¹ es cloro o trifluorometoxi; R² es hidrógeno o cloro; R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} es ciclopropilo, o isopropilo; X es N y grupo Ar¹ es 4-fenilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula Ia

20



Ia

en donde:

25 q es 1 ó 2, siempre que cuando X es C, q sea 1;

U es O, N o C; siempre que cuando U es O o N, R^{3a} esté ausente; y siempre que cuando U es N o C, el enlace UN es un enlace doble; siempre que U y W no sean simultáneamente C; y siempre que cuando W es C, el enlace WN es un enlace doble; y
 5 en donde UN y WN no son simultáneamente enlaces dobles;

W es C o N;

X es C o N;

R^1 es cloro, fluoro, o trifluorometoxi;

R^2 es hidrógeno cloro, fluoro, o trifluorometoxi;

10 R^{3a} es hidrógeno, o está ausente;

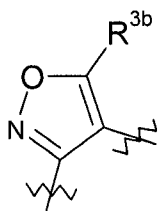
R^{3b} es trifluorometilo, ciclopropilo o isopropilo;

Ar^1 se selecciona del grupo que consiste de indolilo, benzotienilo, naftilo, fenilo, benzoisotiazolilo, indazolilo, y piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con un grupo
 15 seleccionado del grupo que consiste de metilo, etilo, y fenilo; y

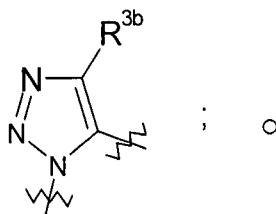
R^5 es $-COOH$; o una sal farmacéuticamente aceptable, o enantiómero del mismo.

Es preferido un compuesto de fórmula I o Ia en
 20 donde:

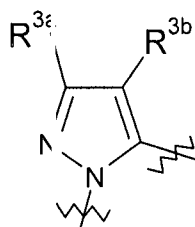
U es O y W es C que forma un anillo isoxazol:



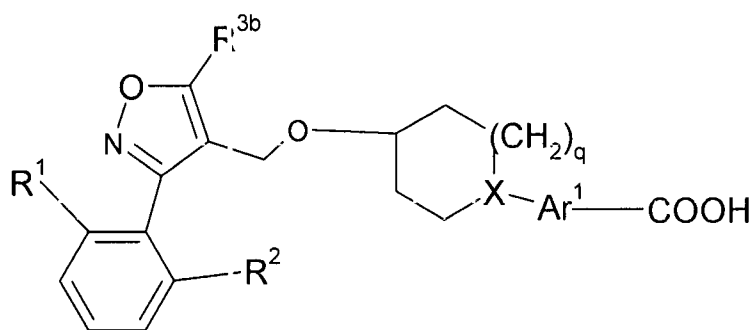
U y W son ambos N que forma un anillo triazol:



U es C y W es N que forma un anillo pirazol:



La presente invención adicionalmente proporciona un compuesto de fórmula II



II

en donde:

q es 1 ó 2;

R¹ es cloro, fluoro, o trifluorometoxi;

R² es hidrógeno cloro, fluoro, o trifluorometoxi;

R^{3b} es trifluorometilo, ciclopropilo o isopropilo;

X es C o N, siempre que cuando X es C, q sea 1;

Ar¹ se selecciona del grupo que consiste de indolilo, benzotienilo, naftilo, fenilo, benzoisotiazolilo, indazolilo, y piridinilo, cada uno metilo o fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable, o
5 enantiómero del mismo.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula I, Ia o II en donde R¹ es cloro o trifluorometoxi y R² es hidrógeno o cloro. Preferiblemente R¹ y R² son ambos cloro o R¹ es trifluorometoxi y R² es
10 hidrógeno.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula I, Ia o II en donde R^{3b} es ciclopropilo o isopropilo. Preferiblemente R^{3b} es ciclopropilo.

15 Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula Ia o II en donde Ar¹ es 6-benzoisotiazolilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 6-indazolilo, 5-indolilo o 6-indolilo, 4-fenilo y 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o
20 fenilo.

Preferiblemente Ar¹ es 6-benzoisotiazolilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 6-indazolilo, 5-indolilo, 6-indolilo, o 4-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo. Muy preferiblemente grupo Ar¹
25 es 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 5-indolilo, 6-indolilo

o 4-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo.

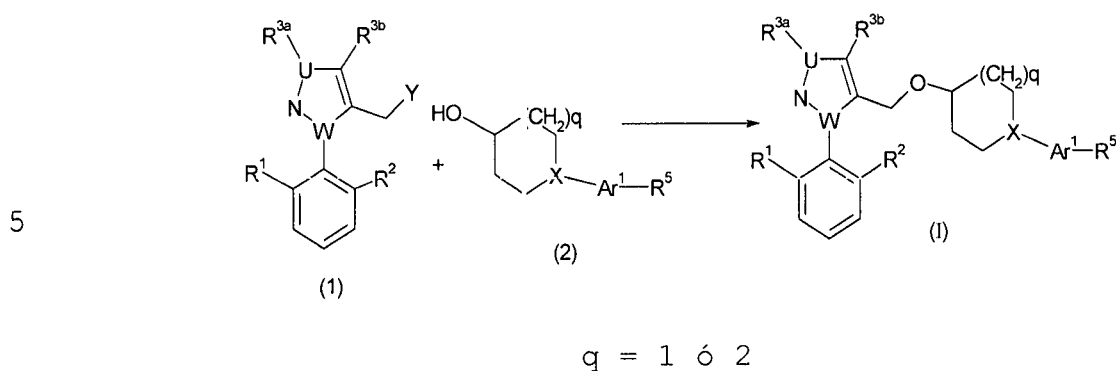
Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula I, Ia o II en donde q es 1 y X es N.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula I, Ia o II en donde q es 1 y X es C.

Un compuesto preferido de la invención es un compuesto de fórmula I, Ia o II en donde q es 2 y X es N.

Los compuestos de la invención (fórmula I, Ia o II) se pueden preparar por la combinación de una variedad de procedimientos escalonados conocidos en la técnica incluyendo aquellos descritos posteriormente. Los compuestos de fórmula II se prepararon de acuerdo con los esquemas de reacción posteriores cuando $U = O$, R^{3a} está ausente, y W es C; o en donde un anillo isoxazol está siendo específicamente preparado. Los productos de cada etapa en los esquemas de reacción posteriores se pueden recuperar por métodos convencionales incluyendo extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración, cristalización, y similares. En el esquema de reacción posterior todos los sustituyentes, a menos que se indique de otra forma, son como previamente se definieron y los reactivos adecuados son bien conocidos y apreciados en la técnica.

Esquema de reacción 1



El esquema de reacción 1 representa la reacción de
 10 un compuesto de fórmula (1) apropiado con un compuesto de
 fórmula (2) apropiado para producir un compuesto de fórmula I
 o II donde X es N.

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (1)
 apropiado en el cual R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , q , y R^5 se definen para
 15 la fórmula I y Y es a grupo saliente y un compuesto de
 fórmula (2) apropiado es uno en el cual R^5 , y Ar^1 son como se
 definen en la fórmula (I) o un grupo el cual origina que R^5
 como se define en la fórmula (I), por ejemplo, por formación
 de un éster, amida, sulfonamida, o ácido reaccione para
 20 formar el compuesto de la fórmula (I) con protecciones y/o
 desprotecciones u otras etapas de procesamiento conocidas por
 uno de experiencia en la técnica o descritas en la presente.
 Los grupos salientes adecuado son bien conocidos en la
 técnica e incluyen haluros, particularmente cloro, bromo, y
 25 yodo; y ésteres de sulfonato, tales como brosilato, tosilo,

metansulfonilo, y trifluorometan sulfonilo.

Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (1) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (2) en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, 5 dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, piridina, metiletil cetona y similares. Como será fácilmente apreciado un exceso de una base adecuada tal como hidruro de sodio, carbonato de potasio, t-butoxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, trietilamina, 10 diisopropiletilamina es usualmente usada en la reacción. Tales reacciones generalmente se realizan a temperaturas desde aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente elegido y típicamente usan desde aproximadamente 1 a 2 equivalentes del compuesto 15 de fórmula (2). Además, hasta aproximadamente 2 equivalentes de un éter corona, 18-corona-6 por ejemplo, se pueden agregar para facilitar la reacción y un microondas es preferido como aparato de calentamiento cuando $R^{3b} = iPr$. Los compuestos en donde R^5 es un éster se pueden convertir a los compuestos de 20 fórmula (I) en donde R^5 es un ácido vía métodos bien conocidos por uno de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, la hidrólisis de ésteres de alquilo simples en solventes adecuados tales como THF, acetonitrilo, metanol, etanol, agua, mezclas de los mismos a temperaturas desde 25 aproximadamente 25-100 °C con bases adecuadas incluyendo por

ejemplo, NaOH, LiOH, y KOH. En una modificación de este método de hidrólisis un aparato de microondas se puede usar como una fuente de energía/calor, especialmente cuando el éster es estéricamente obstruido. Por ejemplo, es útil un
5 microondas de laboratorio que utiliza el ajuste de energía más bajo a aproximadamente 125°C por aproximadamente 20 minutos en mezclas de solventes descritas anteriormente. Cuando R⁵ es un éster de t-butilo el ácido correspondiente se puede formar bajo condiciones ácidas bien conocidas por
10 aquellos expertos en la técnica.

En una etapa opcional, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) o (II) se forma. La formación de las sales farmacéuticamente aceptables es bien conocida y apreciada en la técnica. Véase, por ejemplo, P.
15 Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002; S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts, "Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, Enero 1977.

Como será fácilmente apreciado los compuestos de la
20 fórmula (1) y (2) se pueden preparar fácilmente por métodos que son bien conocidos y establecidos en la técnica incluyendo métodos y procedimientos similares a aquellos descritos en la presente. Por ejemplo, los compuestos isoxazol de la fórmula (I) en donde U = O y W = C se
25 prepararon por la reacción de benzaldehídos opcionalmente

sustituidos con hidroxilamina en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina seguido por cloración con un agente de cloración adecuado, tal como N-Cloro succinimida, para proporcionar cloroximas (véase por ejemplo *J. Med. Chem.* 5 2000, 43 (16), 2971-2974). La reacción de las cloroximas y un beta-cetoéster apropiado bajo condiciones básicas con una base adecuada, tal como trietilamina o metóxido de sodio, proporciona los ésteres de isoxazol penúltimos. Los ésteres de isoxazol se pueden reducir a los compuestos alcohol de la 10 fórmula (1) con métodos bien conocidos (por ejemplo, DIBAL-H, LAH) y posteriormente se convierten a un grupo saliente tal como por ejemplo, un grupo haluro saliente.

Los compuestos triazol de fórmula (1) en donde U = W = N se prepararon por la reacción de fenil azida 15 opcionalmente sustituida con un éster de acetileno seguido por reducción a un hidroxí acetileno protegido y opcionalmente conversión a un grupo saliente.

Los compuestos pirazol de fórmula (1) en donde U = CH y W = N se prepararon por la reacción de fenil hidrazina 20 opcionalmente sustituida con un 1,3-dicetoéster (o un equivalente del mismo) seguido por reducción y opcionalmente conversión a un grupo saliente. Los compuestos de fórmula (2) se prepararon por reacciones de acoplamiento/formación de enlace de carbono-nitrógeno. Por ejemplo, la reacción de un 25 derivado de piperidina apropiado con un fluorobenceno bajo

condiciones de sustitución aromática nucleofílica en solventes adecuados tal como acetonitrilo usando una base tal como carbonato de potasio a temperaturas que varían desde temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del solvente

5 proporciona un compuesto de fórmula 2 en donde X es N; q es 1; y Ar¹ es fenilo. Alternativamente, las piperidinas apropiadas se pueden hacer reaccionar con haluros de arilo bajo condiciones de acoplamiento mediado por paladio en solventes tal como dioxano a temperaturas que varían desde

10 temperatura ambiente a 120°C para producir compuestos de fórmula (2). Alternativamente, las piperidinas apropiadas se pueden hacer reaccionar con haluros de arilo bajo condiciones de acoplamiento mediado por cobre en solventes tal como dimetilsulfóxido a temperaturas que varían desde 85°C a 120°C

15 para producir compuestos de fórmula (2). También, se reconoce que las etapas requeridas para preparar un compuesto de fórmula (I) se pueden realizar en cualquier orden incluyendo, por ejemplo, reacción de un compuesto parcial de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (1), de modo que la última

20 reacción de acoplamiento/formación de enlace de carbono-nitrógeno realizada proporciona un compuesto de fórmula I. Más específicamente, un compuesto de fórmula (3) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (1) como se describió anteriormente para proporcionar compuestos de

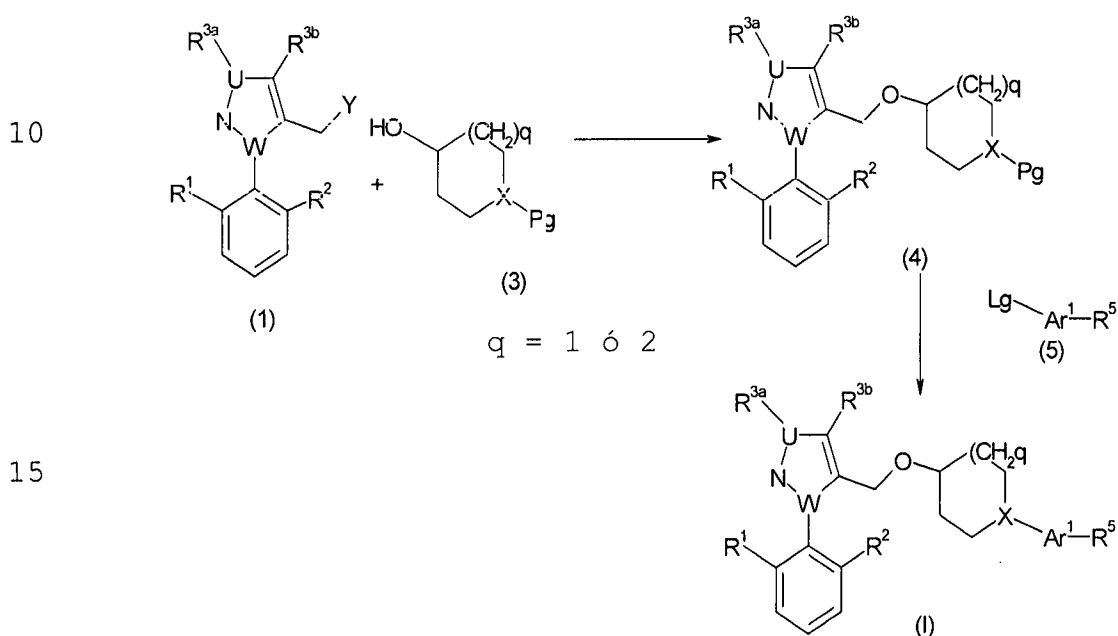
25 fórmula (4) los cuales, después de la desprotección, se

pueden convertir a compuestos de fórmula (I) vía reacciones de formación de enlace de carbono-nitrógeno con compuestos de fórmula (5) (Esquema de reacción 2). Los compuestos de fórmula (5) se pueden adquirir o preparar de intermediarios adquiridos. Por ejemplo, el ácido 6-bromoindol-3-carboxílico se puede adquirir y convertir al derivado de éster de metilo c t-butilo. El derivado de éster metílico del ácido 6-bromoindol-3-carboxílico se puede emplear directamente en la reacción de acoplamiento con la amina como se describe en la presente. El derivado de éster t-butílico del ácido 6-bromoindol-3-carboxílico se puede usar en la reacción de acoplamiento de C-N descrita en la presente o preferiblemente, se puede convertir al derivado de yodo usando por ejemplo, NaI y CuI en la presencia de una base y solvente adecuado usando procedimientos conocidos por uno de experiencia en la técnica. Alternativamente, el derivado de éster metílico del ácido 6-bromoindol-3-carboxílico se puede usar como el bromo. Una persona experta en la técnica reconocerá que diferentes grupos protectores y/o diferentes grupos salientes pueden ser mejor adecuados a los sustratos Ar¹ particulares.

Además, uno de experiencia en la técnica está consiente que existen muchos métodos para reacciones de formación de enlace de carbono-nitrógeno incluyendo, por ejemplo, uso de yoduro de cobre (I) y una base orgánica

adecuada, usando un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, en la presencia de ligandos tales como S-Phos, X-Phos, o BINAP, usando una base inorgánica tal como carbonato de cesio, y un solvente adecuado tal como xileno para generar los compuestos de fórmula (I).

Esquema de reacción 2



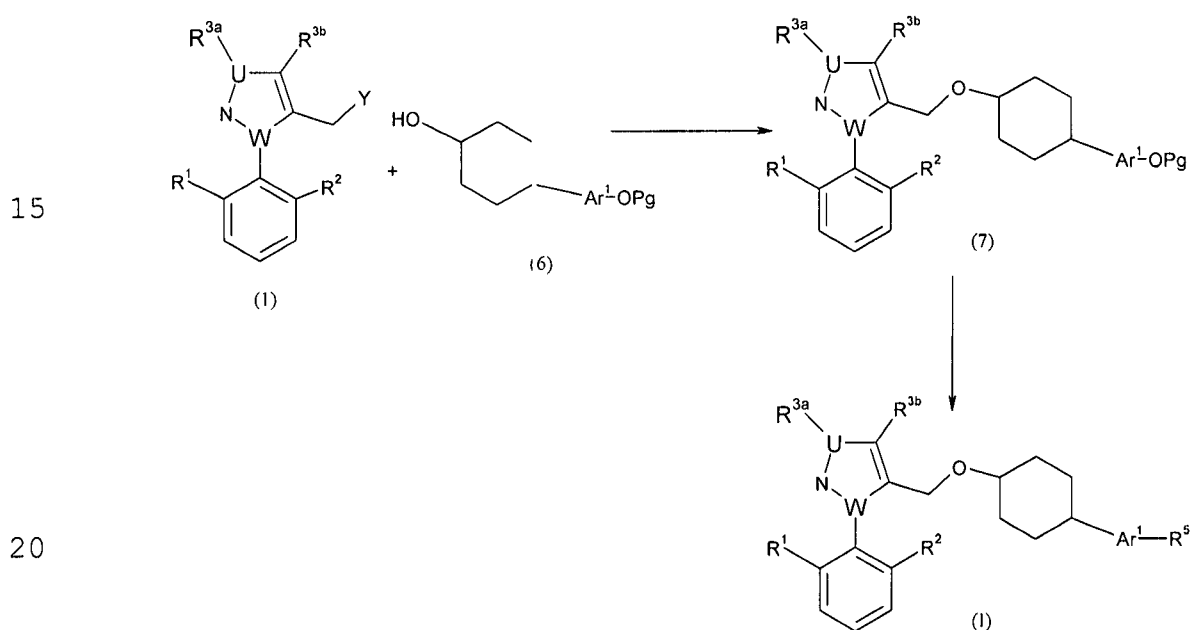
Los compuestos de fórmula 3 en donde q es 2 son generalmente preparados a partir de azepan-4-ona comercialmente disponible o derivado protegido de la misma. La azepan-4-ona es protegida por ejemplo, como el t-butilcarbamato por reacción con di-t-butildicarbonato para formar el derivado Boc-protegido. El intermediario protegido luego se reduce al alcohol bajo condiciones bien conocidas en

la técnica para proporcionar el compuesto de la fórmula 3 en donde q es 2. Uno de experiencia en la técnica es capaz de acceder a compuestos de la fórmula 3 siguiendo los procedimientos descritos en la presente y/o disponibles en 5 fuentes de referencia aplicables.

El esquema de reacción 3 representa la reacción de un compuesto de fórmula (1) apropiado con un compuesto de fórmula (6) apropiado para producir compuestos de fórmula (I) donde X = CH.

10

Esquema de reacción 3



Por consiguiente, un compuesto de fórmula (1) apropiado en el cual R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} , q, y R^5 son definidos para la fórmula (I) y Y es un grupo saliente y un compuesto 25

de fórmula (6) apropiado es uno en el cual R^5 , X es CH y Ar^1 son como se definen en la fórmula (I) o un grupo el cual causa que R^5 como se define en la fórmula (I), por ejemplo, por formación de un éster o ácido se hace reaccionar para
5 formar el compuesto de fórmula (I) con protecciones y/o desprotecciones apropiadas u otras etapas de procesamiento conocidas por uno de experiencia en la técnica o descritas en la presente. Los grupos salientes adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen haluros, particularmente
10 cloro, bromo, y yodo; y ésters de sulfonato, tales como brosil, tosilo, metanosulfonilo, y trifluorometanosulfonilo.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6) en un solvente adecuado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida,
15 dimetilsulfóxido, tetrahidrofuran, piridina, metiletil cetona y similares. Como será fácilmente apreciado, un exceso de una base adecuada es usualmente usado en la reacción, incluyendo hidruro de sodio, carbonato de potasio, t-butoxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato
20 de sodio, trietilamina, diisopropiletilamina. Tales reacciones generalmente se realizan a temperaturas de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente elegido y típicamente usan desde aproximadamente 1 a 2 equivalentes del compuesto
25 de fórmula (1).

Adicionalmente, los compuestos de fórmula (7) se convierten a compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es un éster. Por consiguiente, la desprotección de los compuestos de fórmula (7) para producir compuestos fenólicos intermediarios por reacción con anhídrido trifluorometan sulfónico proporciona triflatos intermediarios. Tales triflaciones son típicamente realizadas en diclorometano con piridina como base a temperaturas desde -20°C a TA. Los triflatos luego se pueden hacer reaccionar con monóxido de carbono en la presencia de acetato de paladio y 1,4-bis(difenilfosfino)butana para producir los productos carbonilados de fórmula (I) en donde R^5 es un éster.

Adicionalmente, los penúltimos compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es un éster se pueden convertir a compuestos de fórmula (I) en donde R^5 es un ácido o compuestos de fórmula (II) como se describió anteriormente.

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

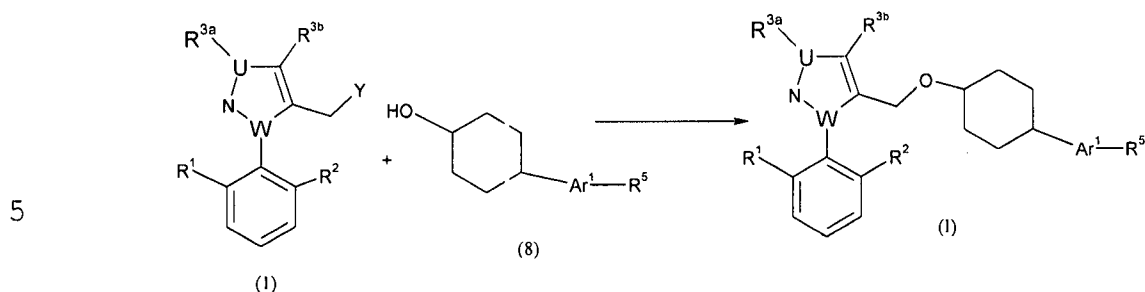
Como será fácilmente entendido los compuestos de fórmula (6) se pueden preparar por métodos que son bien conocidos y establecidos en la técnica incluyendo métodos y procedimientos similares a aquellos descritos en la presente. Los compuestos de fórmula (6) se prepararon por reacciones de

acoplamiento/formación de enlace de carbono-carbono. Por ejemplo, un alcohol de ciclohexanona apropiadamente sustituido se puede convertir al triflato de vinilo bajo condiciones bien conocidas y posteriormente se convierte a 5 vinilboronato. El boronato luego se puede hacer reaccionar con arilbromuros por ejemplo bajo condiciones Suzuki para proporcionar los arilciclohexenos necesarios que se pueden reducir con hidrógeno y paladio catalítico sobre carbono para proporcionar compuestos de fórmula (6). Además, se reconocer 10 que las etapas requeridas para preparar un compuesto de fórmula (I) se pueden realizar en cualquier orden incluyendo, por ejemplo, reacción de un compuesto de fórmula (8) con un compuesto de fórmula (1). Más específicamente, un compuesto de fórmula (8) se puede hacer reaccionar con un compuesto de 15 fórmula (1) como se describió anteriormente para proporcionar compuestos de fórmula (I) donde $X = CH$ (Esquema de reacción 4). Los compuestos de fórmula (8) se pueden preparar de una manera similar a los compuestos de fórmula (6) anteriores.

20

25

Esquema de reacción 4



Como será fácilmente entendido las etapas para preparar los compuestos de la invención son dependientes del compuesto particular que es sintetizado, el compuesto de partida, y capacidad lábil de las porciones sustituidas. También se contemplan varias etapas de protección y desprotección como se puedan requerir o benéficas para realizar las reacciones anteriores. La selección y uso de los grupos protectores adecuados es bien conocida y apreciada en la técnica (véase, por ejemplo, *Protecting Groups in Organic Syntesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Ciertos compuestos de la invención existen como formas cristalinas o amorfas sólidas. Un compuesto de la invención también puede existir en forma cristalina múltiple en donde una o más de las formas cristalinas son preferidas sobre otras en cuenta de tener más propiedades deseables tales como, por ejemplo, solubilidad mejorada, biodisponibilidad mejorada y/o estabilidad mejorada. Todas las formas cristalinas están dentro del ámbito de la presente

invención.

ENSAYO

Los siguientes resultados y protocolos de ensayo
5 demuestran la utilidad, *in vitro*, y eficacia *in vivo* de los
compuestos y/o métodos de la invención actual y se
proporcionan para el propósito de ilustración y no significa
que sea limitado en alguna forma.

Las siguientes abreviaturas usadas en la presente
10 se definen como sigue. "LDL" es: Lipoproteína de Baja
Densidad; "HDL" es Lipoproteína de Alta Densidad; "VLDL" es
Lipoproteína de Muy Baja Densidad; "LDLR-/-" es deficiente
de receptor de Lipoproteína de Baja Densidad; "DMEM" es Medio
Eagle Modificado con Dulbecco; "GAPDH" es gliceraldehído-3-
15 fosfato dehidrogenasa; "NaCMC" es carboximetilcelulosa de
sodio; "SLS" es lauril sulfato de sodio; "FPLC" es
cromatografía líquida de proteína de grasa; "PBS" es solución
salina amortiguada con fosfato; "VLDL-C" es Colesterol-
Lipoproteína de Muy Baja Densidad; "HDL-C" es Colesterol-
20 Lipoproteína de Alta Densidad; "CMV" es citomegalovirus.
"TA" o "ta" indica temperatura ambiente.

Ensayo de Cotransfección de Reportero de Luciferasa de Elemento de Respuesta a FXR/FXR Humano

25 Los compuestos de la presente invención se probaron

usando el Ensayo de Cotransfección de Reportero de Luciferasa de Elemento de Respuesta FXR/FXR Humano. El ensayo se realizó esencialmente como se describió en *J. Biological Chem.* 2006, 281 (52), 39831-39838, excepto que se utilizó 10 µg de ADN total por millones de células. Uno de experiencia en la técnica es capaz de realizar este ensayo sin experimentación indebida.

Se encontró que los compuestos ejemplificados de la invención son potentes usando este ensayo exhibiendo EC₅₀s en el intervalo de aproximadamente 75 a aproximadamente 2590 nM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 7 mostró un EC₅₀ de 220 nM.

Ensayo de Reclutamiento de Cofactor FXR-SRC-1

Los compuestos son evaluados por un ensayo de Reclutamiento de Cofactor FXR-SRC-1 usando la tecnología de Tamiz Alfa (Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificada) de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Perkin Elmer Corporation, Norwalk, CT, USA) a varias concentraciones. Mezclar dominio de enlace de ligando FXR humano marcado con 6-HIS purificado (aminoácidos 242-472), dominio de interacción de receptor nuclear SRC-1 humano marcado con GST purificado (aminoácidos 220-394), perlas donadoras de Quelato de Níquel (Perkin Elmer Corporation) y perlas aceptoras de anticuerpo Anti-GST (Perkin Elmer

Corporation) conjuntamente y alícuotas de 12 μ L por cavidad en placas de 384 cavidades. Agregar los compuestos en 3 μ L por cavidad para un volumen de ensayo total de 15 μ L e incubar a temperatura ambiente en la oscuridad por 4 horas. Después de la incubación, los compuestos que enlazan FXR e inducen la interacción entre el FXR y SRC-1 (disponible de Invitrogen Corporation Carlsbad, CA, USA) podrían poner los dos tipos de perlas en proximidad generando luminiscencia que es cuantificada. Calcular valores de EC_{50} . Se encontró que los compuestos ejemplificados de la invención son efectivos en el ensayo de interacción de SRC-1 FXR con EC_{50} s de aproximadamente 38-5200 nM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 7 exhibió un EC_{50} de aproximadamente 325 nM.

15 **Modulación de lípido de suero LDLR-/-**

Aclimatar animales por dos semanas previo al inicio del estudio. Mantener los ratones en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12 horas a 21°C. Proveer agua desionizada a voluntad y mantener por dos semanas en 'dieta Western' Dieta TD 88137 (42% grasa, 0.15% colesterol, Harlan Teklad, Madison, WI, USA) a voluntad. Optimizar los grupos de cinco ratones con LDLR-/- macho de diez semanas de edad basados en niveles de colesterol y triglicéridos en suero. Dosificar los grupos una vez al día por alimentación forzada oral con varias dosis del compuesto de prueba disuelto en 5% EtOH/5%

polietilenglicol 660 12-hidroxiestearato (Solutol® HS 15 (disponible de Univar, UK, y BASF AG, Alemania) en NaCMC (1%), SLS (0.5%), antiespuma (0.05%), polivinilpirrolidona (0.085%) por siete días. Colectar la sangre por punción
5 cardiaca después de asfixia en una cámara de CO₂. Medir los triglicéridos, glucosa y colesterol total en suero usando reactivos e instrumentación de química clínica estándar. Someter a ensayo las muestras de suero agrupadas para análisis FPLC para valores de fracción de colesterol
10 lipoproteína (VLDL, LDL, y HDL) por separación en una columna de exclusión por tamaño con determinación en línea de colesterol. Separar las fracciones de lipoproteína por FPLC, y cuantificar el colesterol con un sistema de detección en línea. Aplicar, 35 µl de muestras de plasma/50 µL de muestra
15 agrupada a una columna de exclusión por tamaño Superose 6 HR 10/30 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, USA) y eluir con PBS, pH 7.4 (diluido 1:10), que contiene EDTA 5 mM, a 0.5 mL/min. El reactivo de colesterol (disponible de Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) a 0.16 mL/min es mezclado
20 con el efluente de columna a través de una conexión T; la mezcla luego se pasó a través de un reactor de tubería tricotada de 15 m x 0.5 mm (Aura Industries, New York, NY, USA) sumergido en un baño de agua a 37°C. El producto coloreado producido en la presencia de colesterol se
25 monitoreó en la corriente de flujo a 505 nm, y el voltaje

análogo del monitor se convirtió a una señal digital para colección y análisis. El cambio de voltaje correspondiente al cambio de concentración de colesterol se graficó contra el tiempo, y el área bajo la curva correspondiente a la elución de VLDL-C y HDL-C se calculó usando software Turbo chrome® versión 4.12F12 (PerkinElmer Corporation). En este ensayo, los compuestos de la invención probados reducen el colesterol total por hasta aproximadamente 87% y triglicéridos por hasta aproximadamente 86% cuando se dosifican a 10 mg/kg. Más específicamente, el compuesto del ejemplo 9 disminuye el colesterol total por aproximadamente 76% y triglicéridos por aproximadamente 75% cuando se dosifica a 10 mg/kg.

La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con esta invención, desde luego, será determinada por las circunstancias particulares que rodean el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la ruta de administración, el estado vida del paciente, y la condición patológica que es tratada.

Los compuestos de la presente invención son preferiblemente formulados como composiciones farmacéuticas administradas por una variedad de rutas. Más preferiblemente, tales composiciones son para administración oral. Las composiciones farmacéuticas y procesos para preparar las mismas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro,

et al., eds., 20th ed., Lippincott, Williams and Wilkins Publishers, 2003).

La presente invención adicionalmente se ilustra por los ejemplos y preparaciones descritas en la presente. Estos
5 ejemplos y preparaciones son ilustrativas solamente y no se proponen para limitar la invención en alguna forma. Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales a menos que se designe de otra forma. Toda la cromatografía se realiza usando gel de sílice, a
10 menos que se indique de otra forma.

Las siguientes abreviaturas usadas en la presente 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; "hex"
15 es hexano; "DCM" es diclorometano; "DMEA" es dimetiletilamina; "MTBE" es metil terciario-butiléter, "Pd₂(dba)₃" es tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); "X-Phos" es 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; "BINAP" es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; "S-Phos"
20 es 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetioxibifenilo; "NES" es N-bromosuccinimida; "THF" es tetrahidrofurano; "OAc" es acetato.

Todos los compuestos son nombrados usando ChemDraw Ultra 7.0 y 10.0 disponible de CambridgeSoft Corporation,
25 Cambridge, MA.

Preparación de Intermediario 1

[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol

El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en *J. Med. Chem.* 2000, 43 (16), 2971-2974.

5

Preparación de Intermediario 2

2,6-Dicloro-benzaldehído oxima

Se adicionaron 2,6-dicloro-benzaldehído (7.0 g, 40 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2.16 g, 44 mmol) a 10 mL de agua y 30 mL de metanol. Hidróxido de sodio (4.0 g, 100 mmol) se disolvió en 8 mL de agua lentamente. La solución de hidróxido de sodio se adicionó a la solución de benzaldehído. La reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio sólido. La capa orgánica se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida para producir el compuesto del título.

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describe en la preparación de 2,6-dicloro-benzaldehído oxima a partir del material de partida apropiado.

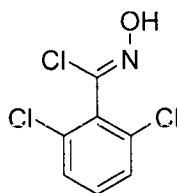
25

Preparación de Intermediario 2A: 2-Trifluorometoxi-
benzaldehído oxima

Preparación de Intermediario 3

2,5 Diclorobenzaldehído-cloro-oxima

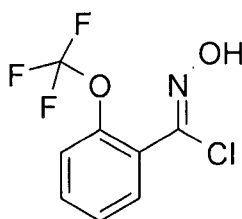
5



Se disolvió 2,6-dicloro-benzaldehído oxima (7.6 g,
10 40 mmol) en 56 mL de DMF y se adicionó N-clorosuccinimida
(5.9 g, 44.0 mmol) seguido por una cantidad catalítica de gas
de HCl. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La
mezcla de reacción se dividió entre éter y agua. Las capas
se separaron y la capa de éter se lavó con salmuera y se secó
15 sobre sulfato de sodio. La capa de éter se filtró y el
solvente se removió bajo presión reducida para producir el
producto crudo. El producto crudo se purificó vía
cromatografía usando un gradiente de 10 % acetato de etilo en
hexanos a 15% acetato de etilo en hexanos para producir el
20 compuesto del título. ^1H -RMN (400MHz, CDCl_3) δ 8.76
(amplio, 1H), 7.38-7.26 (m, 3H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente
como se describe en la preparación de 2,5
diclorobenzaldehído-cloro-oxima a partir del material de
25 partida apropiado.

Preparación de Intermediario 3A: 2-Trifluorometoxi-
benzaldehído cloro-oxima, ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H)



Preparación de Intermediario 4

2-Azido-1,3-dicloro-benceno

10 A una solución a 0°C de 2,6-dicloroanilina (2.00 g) en acetato de etilo (40 mL) se adicionó ácido clorhídrico concentrado (12 mL). La reacción se agitó por 10 minutos. A esta solución se adicionó una solución de nitrito de sodio (2.55 g) en agua (7.5 mL) durante 3 minutos. En la
15 terminación de la adición, la reacción se agitó por unos 30 minutos adicionales. Una solución de azida de sodio (2.41 g) en agua (8 mL) se adicionó durante 5 minutos. Después de 30 minutos, amortiguador pH 7 (50 mL) se adicionó y la reacción se transfirió a un embudo de separación. Las capas se
20 separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron bajo presión reducida para producir el compuesto del título (2.11 g). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.3-7.27 (d, 2H), 7.07-
25 7.02 (t, 1H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describe en la preparación de 2-azido-1,3-diclorobenceno usando material de partida apropiado.

5 Preparación de Intermediario 4A: 1-Azido-2-trifluorometoxibenceno

Preparación de Intermediario 5

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

A una solución de 3-metilbut-1-ina (6.32 g),
10 enfriada en un baño de hielo seco/acetona, en tetrahidrofurano (200 mL) se adicionó solución de N-butil litio 1.6 M (63.8 mL). Después de 1 h, se adicionó cloroformiato de etilo (9.33 mL) y la mezcla de reacción se agitó por unas 1.5 h adicionales. La mezcla de reacción se
15 dejó calentar a temperatura ambiente y se apagó con solución de cloruro de amonio saturado. La reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron, y concentraron bajo presión reducida para
20 producir el compuesto del título (11.5 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H), 2.8-2.65 (m, 1H), 1.25-1.23 (d, 6H).

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

Preparación de Intermediario 5A: Ester metílico del ácido
ciclopropil-propinoico

Preparación de Intermediario 6

Ester metílico del ácido 4-metil-2-oxo-pentanoico

5 A una solución de ácido 4-metil-2-oxo-pentanoico
(3.4 g, 26 mmol) en metanol (12 mL) y 2,2-dimetoxipropano (48
mL) se adicionó clorotrimetilsilano (0.38 mL). La mezcla de
reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.
La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para
10 producir el compuesto del título como un aceite (3.8 g,
cuant.). ^1H RMN (400MHz, CDCl_3): δ 3.86 (s, 3H), 2.72 (d,
2H), 2.16 (m, 1H), 0.96 (d, 6H).

Preparación de Intermediario 7

15 Ester etílico del ácido 2-ciclopropilmetil-[1,3]ditian-2-
carboxílico

A un matraz seco flameado se adicionó tolueno seco
(80 mL) e hidruro de sodio (60%, 33.5 mmol, 1.34 g). La
reacción se enfrió en un baño de hielo y una solución de etil
20 1,3 ditian carboxilato (52 mmol, 10 g) y bromometil
ciclopropano (62.4 mmol, 8.42 g) en DMF (24 mL) se
adicionaron por goteo durante 10 minutos. El baño de hielo
se removió y la reacción se agitó por 18 h. Se adicionó agua
(50 mL) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se
25 lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró a un

aceite amarillo (12 g, 92 %). CL-EM/EM: 247.0 (M+1).

Preparación de Intermediario 8

Ester etílico del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propiónico

5 A una suspensión a 0°C de NBS (439 mmol, 79 g) en una mezcla de acetonitrilo (400 mL) y agua (100 mL) se adicionó una solución de éster etílico del ácido 2-ciclopropilmetil-[1,3]dioxolan-2-carboxílico (73.2 mmol, 18.05 g) en acetonitrilo (50 mL) durante 15 minutos. La reacción
10 se calentó y se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, se adicionaron 500 mL de 1:1 hexano/DCM. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con Na₂SO₃ saturado (2 X 225 mL) y salmuera (2 X 225 mL), se secó con Na₂SO₄, filtró, y concentró bajo presión reducida a un residuo. El residuo
15 se diluyó en CCl₄ y se filtró. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (7 g, 61%). CL-EM/EM: 157.0 (M+1).

Preparación de Intermediario 9

20 Ester etílico del ácido 3-ciclopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoico

 Una mezcla de éster etílico del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propiónico (6.4 mmol, 1.0 g) y dimetilformamida dimetilacetal (12.8 mmol, 2.0 mL) se
25 combinaron y se agitó a temperatura ambiente por 18 horas.

La reacción se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (1.38 g, 100%). LC-EM: 212.0 (M+1).

Preparación de Intermediario 10

5 Ester metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

Se combinó éster metílico del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propiónico (0.55 g, 3.9 mmol) con trietilamina (0.393 g, 3.9 mmol) y se agitó por cinco minutos. Se adicionó 2,5-
10 diclorobenzaldehído-cloro-oxima (0.88 g, 3.9 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. El solvente se removió bajo presión reducida y se purificó vía cromatografía instantánea usando un gradiente de 1% acetato de etilo en hexanos a 10% acetato de etilo en hexanos para producir el
15 compuesto del título (0.80 g, 66 %). ¹H-RMN (400MHz, CDCl₃) δ 7.37(d, 2H), 7.31 (t, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describe en la preparación de éster metílico del
20 ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico a partir del material de partida apropiado.

Preparación de Intermediario 10A: Ester metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-
25 carboxílico, ES/EM m/z: 328.0 (M+1)

Preparación de Intermediario 11

Ester 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 calentó a 120°C durante la noche. Dos regioisómeros se observaron en un intervalo de 1:1 a 3:1 a favor del producto deseado. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía instantánea, eluyendo con 5% acetato de etilo en hexanos. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (d, 2H), 7.42 (t, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.64 (m, 1H), 1.46 (d, 6H), 1.15 (t, 3H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describe en la preparación de éster etílico del ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico a partir del material de partida apropiado.

Preparación de Intermediario 11A: Ester metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Preparación de Intermediario 12

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

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 calentó a 80°C por 18 h. Una exoterma grande se observó a 25 minutos. La reacción se removió del calor hasta que la exoterma descendió. Dos regioisómeros se observaron en un intervalo de 1:1 a 3:1 a favor del producto deseado. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a 51 g de material crudo y se purificó vía cromatografía de columna usando un gradiente de 35-60% DCM en hexanos para producir el compuesto del título (28 g, 59%). ES/EM m/z 353.0 (M+1).

10

Preparación de Intermediario 13

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

A una solución de éster metílico del ácido 4-metil-2-oxo-pentanoico (3.8 g, 26 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (7 mL, 52 mmol) se adicionó monohidrato de ácido p-toluensulfónico (30 mg). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir éster etílico del ácido 3-isopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoico como un aceite naranja. A una solución de éster etílico del ácido 3-isopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoico y clorhidrato de 2,6-diclorofenilhidrazina (2.8 g, 13 mmol) en EtOH (40 mL) se adicionó HCl concentrado (0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h seguido por reflujo durante la

noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc y HCl 1N. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a un residuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna (0-15% EtOAc en hexanos) para producir el compuesto del título como un aceite (2.2 g, 52%).
¹H RMN (CDCl₃): δ 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

Preparación de Intermediario 14

10 Ester etílico del ácido 4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico

A una solución de éster etílico del ácido 3-ciclopropil-4-dimetilamino-2-oxo-but-3-enoico (6.5 mmol, 1.4 g) en etanol (25 mL) se adicionó clorhidrato de 2,6-diclorofenil hidrazina (7.2 mmol, 1.5 g) seguido por HCl concentrado (100 µL). La reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente seguido por calentamiento a 85°C por 18 h. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó usando un gradiente de 0-20% EtOAc/Hexanos para producir el compuesto del título (0.8 g, 34%). CL-EM/EM m/e 325.0 (M+1).

Preparación de Intermediario 15

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

25 Se disolvió éster metílico del ácido 5-ciclopropil-

3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (0.80 g, 2.6 mmol) en 8 mL de THF y se enfrió en un baño de hielo. A la solución se adicionó solución DIBAL 1M en tolueno (5.66 mL) y la reacción se agitó una hora. Se adicionó solución DIBAL 1M adicional en tolueno (5.66 mL) y la reacción se agitó por una hora adicional. En la terminación, la reacción se apagó con metanol y se acidificó con solución acuosa de HCl (1M). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.68 g, 93 %). EM m/z: 284.0 ($M^+ + 1$).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol a partir del material de partida apropiado

Preparación de Intermediario 15A: (5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4il)-metanol, ^1H RMN (400M Hz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.49 (2H), 7.38 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.14 (m, 2H);

Preparación de Intermediario 15B: (5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4il)-metanol, ^1H RMN (400M Hz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.49 (2H), 7.38 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 2.15

(m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.14 (m, 2H);

Preparación de Intermediario 15C: [3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol, ES/EM m/z 284

5 (M+0), 286 (M+2); pf: 154 - 155 °C;

Preparación de Intermediario 15D: [5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol, ES/EM m/z: 284.0 (M+0), 286.0 (M+2);

10 Preparación de Intermediario 15E: [3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-il]metanol, ES/EM m/z 312.0 (M+1);

Preparación de Intermediario 15F: [2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-il]-metanol, ¹H RMN (400MHz, CDCl₃): δ 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 1.32 (d, 6H).

Preparación de Intermediario 16

20 [4-Ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-metanol

A una mezcla a 0°C de polvo de LAH en THF (20 mL) se adicionó una solución de éster etílico del ácido 4-ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-carboxílico (2.4 mmol, 0.8 g) en THF (10 mL). La reacción se agitó por 2 h a 0°C. La reacción se apagó con una secuencia de agua (0.26

mL), NaOH 5N (0.26 mL) y agua (0.78 mL). La mezcla de reacción se agitó por 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó usando un gradiente de 30-50% EtOAc/Hexanos para producir el compuesto del título (0.36 g, 53%). CL-EM/EM m/e 283.0 (M+1).

Preparación de Intermediario 17

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

10 A una solución de [3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-il]-metanol (1.14 g, 4 mmol) en THF (20 mL) se adicionó PBr₃ (0.76 mL, 8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl 0.2 N. La capa orgánica
15 se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite.

Preparación de Intermediario 18

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

20 A una solución a 0°C de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (0.124 g, 0.44 mmol) en ciclorometano (4 mL) se adicionó tribromuro fosforoso (0.261 g, 0.963 mmol). El baño de hielo se removió después de 20
25 minutos y la reacción se dejó agitar por unos veinte minutos

adicionales a temperatura ambiente. La reacción se apagó con amortiguador pH 7 y se extrajo con diclorometano varias veces. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio. La reacción
5 se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.124 g, 82%). ¹H-RMN (400 MHz CDCl₃) δ 7.45-7.33 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.16 (m, 2H)

10

Preparación de Intermediario 19

4-Bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol

A una solución de (5-ciclopropil-3-(2-trifluormetoxi-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (2.19 g, 7.32
15 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 mL) a 0°C se adicionó PBr₃ (0.83 mL, 8.7 mmol) y la mezcla se agitó por 3 horas. La mezcla luego se vertió en 100 mL de agua con hielo y se extrajo con DCM (2x). Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron
20 oajo presión reducida para proporcionar el residuo crudo. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea (120 g sílice) eluyendo con un gradiente de 0 a 60% acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (2.1 g, 79%) como un aceite.

25

Preparación de Intermediario 19a

5-Bromometil-1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol

A una solución de (1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metanol (4.0 g, 0.014 mol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se adicionó tribromuro fosforoso (5.69 g, 0.021 mol) a 0°C. Agitar la mezcla por 3 h a temperatura ambiente. Diluir con agua y extraer con acetato de etilo. Concentrar bajo presión reducida, para producir el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 hexano/acetato de etilo para producir 0.50 g (10 %) del compuesto del título. ES/EM m/e (⁸¹Br) 348.93 [M+H]⁺.

Preparación de Intermediario 20

15 4-Bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol

A una solución de [5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol (3.0 g, 10.0 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se adicionó trifenil fosfina (4.0 g, 15.6 mmol) seguido por N-bromosuccinimida (2.8 g, 15.6 mmol). La reacción se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó vía cromatografía instantánea usando un gradiente de 20-40% EtOAc en hexanos.

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de 4-

bromometil-5-isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol
usando el material de partida apropiado.

5 Preparación de Intermediario 20A: 5-Bromometil-1-(2,6-
dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-[1,2,3]triazol;

Preparación de Intermediario 20B: 5-Bromometil-4-ciclopropil-
1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-[1,2,3]triazol;

10 Preparación de Intermediario 20C: 5-Bromometil-1-(2,6-
dicloro-fenil)-4-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol, ES/EM m/z
373.0 (M+1);

15 Preparación de Intermediario 20D: 5-Bromometil-1-(2,6-
dicloro-fenil)-4-isopropil-1H-pirazol;

Preparación de Intermediario 20E: 5-Bromometil-4-ciclopropil-
1-(2,6-dicloro-fenil)-1H-pirazol.

20 Preparación de Intermediario 20F
5-Bromometil-1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-
[1,2,3]triazol

25 A una solución de (1-(2,6-diclorofenil)-4-
isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metanol (3.0 g, 0.01043 mol)
y CBr₄ en CH₂Cl₂ (15 ml) se adicionó una solución de
trifenilfosfina (3.50 g, 0.01334 mol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C.

Agitar la solución por 4 h a temperatura ambiente y concentrar *in vacuo* para producir el producto crudo. Purificar por cromatografía de columna sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 hexano/acetato de etilo para producir 3.0 g (32 %) del compuesto del título. ES/EM *m/e* ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 348/350 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparación de Intermediario 21

Ester metílico del ácido 2-bromo-4-fluoro-benzoico

10 A una solución de cloruro de tionilo (2.6 mL, 35.7 mmol) en metanol (500 mL) a 0°C se adicionó ácido 4-fluoro-2-bromo benzoico (5.18 g, 23.6 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 19 h. La mezcla se concentró y se purificó vía cromatografía instantánea sobre sílice (120 g) usando un
15 gradiente de 0 a 80% acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (2.06 g, 37%) como un aceite. EM *m/z* 233.0 ($\text{M}+1$)

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de éster
20 metílico del ácido 2-bromo-4-fluoro-benzoico usando el material de partida apropiado.

Preparación de Intermediario 21A: Ester metílico del ácido 4-fluoro-naftalen-1-carboxílico, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00

25 (d, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.12 (m, 1 H), 3.98 (s,

3 H);

Preparación de Intermediario 21B: Ester metílico del ácido 4-fluoro-2-metil-benzoico, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 3.84 (s, 3 H), 2.59 (s, 3H).

Preparación de Intermediario 22

Ester metílico del ácido 2-bromo-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico

Una mezcla de éster metílico del ácido 2-bromo-4-fluoro-benzoico (2.06 g, 8.84 mmol), 4-hidroxi piperidina (1.86 g, 18.4 mmol), y carbonato de potasio (1.33 g, 9.62 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se calentó a 90°C por 17 h. La mezcla se concentró y se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas de solvente se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron (MgSO_4), filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice (120 g) usando un gradiente de 0% a 90% acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (2.10 g, 76%) CL-EM/EM m/z 314.0 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon esencialmente como se describe en la preparación de éster metílico del ácido 2-bromo-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico usando el material de partida apropiado.

140

Preparación de Intermediario 22A: Ester etílico del ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico, CL-EM/EM m/z 250.2 (M+1);

5 Preparación de Intermediario 22B: Ester metílico del ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico, CL-EM/EM m/z 236.2 (M+1);

10 Preparación de Intermediario 22C: Acido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-naftalen-1-carboxílico, CL-EM/EM m/z 286.0 (M+1);

15 Preparación de Intermediario 22D: Ester metílico del ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-benzoico, CL-EM/EM m/z 250.2 (M+1).

Preparación de Intermediario 23

éster metílico del ácido 5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-bifenil-2-carboxílico

20 Una mezcla de éster metílico del ácido 2-bromo-4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzoico (1.2 g, 3.82 mmol), ácido fenilborónico (800 mg; 6.56 mmol), mono-hidrato tribásico de fosfato de potasio (1.3 g, 10.7 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (500 mg, 0.433 mmol) en
25 1,2-dimetoxietano (25 mL) y agua (1 mL) se calentó a 90°C

bajo una atmósfera de nitrógeno por 24 h. La mezcla se concentró y se dividió entre acetato de etilo y agua. Las capas de solvente se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice (120 g) eluyendo con un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el producto deseado (1.09 g, 92%) como un residuo pegajoso. CL-EM/EM m/z 312.0 (M+1)

10

Preparación de Intermediario 24

Ester metílico del ácido 4-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-metil-benzoico

Una mezcla de 4-hidroxipiperidina (2.65 g, 25.4 mmol), 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5.00 g, 21.8 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1.37 g, 2.17 mmol), acetato de paladio (0.247 g, 1.10 mmol), carbonato de cesio (21.5 g, 65.3 mmol) en 1,4-dioxano (100 mL) se calentó en un recipiente de presión de 350 mL por 18 h a 80°C bajo nitrógeno y luego a 120°C por 4 h. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice (120 g) usando un gradiente de 0 a 90% de acetato de etilo en heptano para proporcionar el compuesto del título (2.4 g, 44%). CL-EM/EM m/z 250.2 (M+1)

25

Preparación de Intermediario 25

Ester metílico del ácido 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Un tubo que se puede volver a cerrar se cargó con
 5 éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-
 carboxílico (850 mg, 1.00 equiv, 3.17 mmol), 4-
 hidroxipiperidina (491 mg, 1.5 equiv, 4.76 mmol), yoduro de
 cobre(I) (60.379 mg, 0.1 equiv, 0.32 mmoles), prolina (73 mg,
 0.2 equiv, 0.64 mmol) y carbonato de potasio (885 mg, 2
 10 equiv, 6.34 mmol) y se purgó con nitrógeno. Se adicionó
 sulfóxido de dimetilo anhidro (2 mL). El tubo se cerró y la
 mezcla se agitó a 110°C por 22 h. La mezcla se dejó alcanzar
 temperatura ambiente y se adicionó NH₄Cl saturado acuosa. La
 mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se
 15 combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de
 sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión
 reducida. El residuo se purificó vía cromatografía (40 g
 sílice) eluyendo con un gradiente de 20% a 100% de acetato de
 etilo/hexano para proporcionar el compuesto del título (540
 20 mg, 59%) como un sólido blanco. ES/EM m/z 289.0 (M+1)

La siguiente lista de compuestos se preparó
 esencialmente como se describe en la preparación de éster
 metílico del ácido 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-
 indol-3-carboxílico usando el material de partida apropiado.

Preparación de Intermediario 25A: Ester etílico del ácido 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-benzo[b]tiofen-3-carboxílico,
ES/EM m/z 306.0 (M+1);

- 5 Preparación de Intermediario 25B: Ester etílico del ácido 4-(4-hidroxi-azepan-1-il)-benzoico, ES/EM m/z 264.0 (M+1).

Preparación de Intermediario 26

Ester metílico del ácido 4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico

A una solución de 6-cloronicotinato de metilo (890 mg, 1.00 equiv; 5.03 mmol) en DMF seca (30 mL) se adicionó 4-hidroxipiperidina (1.5 equiv; 7.55 mmol; 778.95 mg) y trietilamina (1.05 mL; 1.5 equiv; 7.55 mmol). El sistema se lavó a chorro con N₂ y se calentó a 80°C por 4.5 h. La reacción se dejó alcanzar temperatura ambiente y se diluyó con agua/EtOAc. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó vía cromatografía eluyendo con hexano/EtOAc 2:1 a 1:2 para producir un sólido naranja. El sólido se trituroó con hexano/EtOAc 4:1 y se filtró para proporcionar el compuesto del título (1.023 g, 86%) como un sólido blanco. ES/EM m/z 237.0 (M+1)

Preparación de Intermediario 27

Ester terc-butílico del ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico

A una solución de azepan-4-ona (9.57 g, 64 mmol) en 1,4-dioxano (70 mL) se adicionó di-*t*-butildicarbonato de
5 (15.8 g, 70.4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y una pasta aguada de carbonato de sodio (4.11 g, 33.4 mmol) en 40 mL de agua se adicionó. La mezcla se calentó a 80°C por 2 h. La mezcla se concentró y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas de acetato de etilo
10 combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (25 a 50%) para proporcionar el compuesto del título (13.6 g, 99.7%).

15 Preparación de Intermediario 28

Ester terc-butílico del ácido 4-Hidroxi-azepan-1-carboxílico

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico (13.6 g, 63.8 mmol) en metanol (10 mL) y tetrahidrofurano (30 mL) a 0°C se adicionó borohidruro
20 de litio (1.40 g, 63.8 mmol). La mezcla se agitó a 0°C por 60 minutos. Se adicionó ácido clorhídrico (1.0 M, 40 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta
25 un residuo. El residuo se purificó sobre sílice

usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (40 a 80%) para producir el compuesto del título (13.6 g, 99.1%).

5

Preparación de Intermediario 29

Ester terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-carboxílico

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-azepan-1-carboxílico (1.88 g, 8.73 mmol) en THF anhidro (15 mL) a 0 °C se adicionó 18-corona-6 (2.3 g, 8.70 mmol) y alcohol terc-butílico, derivado de potasio (8.8 mL, 1.0 M, 8.80 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 minutos siguiendo que 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (1.8 g, 5.19 mmol) en THF se
15 adicionó durante 2 minutos. La mezcla se agitó por 2 h y se adicionó agua (10 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas de acetato de etilo combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron, y se purificaron vía cromatografía instantánea
20 (120 g sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (0 a 60%) para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 17%).

Los siguientes compuestos se hicieron esencialmente como se describe en la preparación 29.

25

Preparación de Intermediario 29A: 4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo, Para este compuesto, la mezcla de reacción se agitó por 12 h después de agregar todos los reactivos. ES/EM m/z 497.24 (M+1).

Preparación de Intermediario 29B: 4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo. Para este compuesto calentar la mezcla a 40°C en un microondas por una hora después de agregar todos los reactivos. ES/EM m/z 483.12 (M+1).

Preparación de Intermediario 29C: 4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)azepan-1-carboxilato de terc-butilo. Para este compuesto se calienta la mezcla a 40°C en un microondas por una hora después de agregar todos los reactivos. ES/EM m/z 482.17 (M+1).

Preparación de Intermediario 30

Cloruro de 4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-etil-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepanio

Se adicionó cloruro de hidrógeno frío 4M ac. en dioxano a éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-carboxílico (370 mg, 0.769 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente por 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 109%). ES/EM m/z 381.0 (M+1, base libre).

5 Preparación de Intermediario 30A

4-((Azepan-4-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-
diclorofenil)isoxazol

A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-
10 azepan-1-carboxílico (2.0 g, 0.00416 mol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se
adicionó ácido trifluoroacético (1.42 g, 0.01248 mol) a 0°C
bajo atmósfera de N₂. Se agitó la mezcla por 3 h a temperatura
ambiente. Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo* para
producir el producto crudo. Se purificó por cromatografía de
15 columna sobre alúmina (neutral) eluyendo con 8:2
diclorometano/metanol para producir el compuesto del título
1.4 g (88 %). ES/EM m/z 381.1(M+1).

Los siguientes compuestos se hicieron esencialmente
como se describe en la preparación de Preparación de
20 Intermediario 30a.

Preparación de Intermediario 30B: 4-((Azepan-4-iloxi)metil)-
5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol, ES/EM m/z
397.20 (M+1).

Preparación de Intermediario 30C: 4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)azepan, ES/EM m/z 383.14 (M+1).

5 Preparación de Intermediario 30D: 4-((1-(2,6-Diclorofenil)-4-isopropil-1H-pirazol-5-il)metoxi)azepan, ES/EM m/z 382.13 (M+1).

Preparación de Intermediario 31

10 Trans-4-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexanol

A una suspensión de p-(trans-4-hidroxyciclohexil)fenol (67.62 mmol, 13.00 g) en acetona (400 mL) se adicionó 1-bromometil-4-metoxibenceno (74.38 mmol, 10.57 mL) y carbonato de potasio (81.14 mmol, 11.33 g). La
15 mezcla se agitó por 64 h a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y recrystalizó de CH₂Cl₂ (100 mL) para producir el compuesto del título (15.1 g, 71%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 1.34-1.49 (m, 4H), 1.87-1.90 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 1H),
20 3.61-3.68 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.93 (s, 2H), 6.33 (d, 2H, J=8.8Hz), 6.39 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.09 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.32 (d, 2H, J=8.8Hz).

Preparación de Intermediario 32

Ester 4-(terc-butil-dimetil-silani-oxi)-ciclohex-1-enílico
del ácido trifluoro-metansulfónico

A una solución de 4-(terc-butil-dimetil-silani-oxi)-ciclohexanona (2.63 g, 11.5 mmol) y N-fenilbis(trifluorometansulfonimida) (6.26g, 17.3 mmol) en THF (50 mL) a -78°C se adicionó litio bis(trimetilsilil)amida (16.1 mL, 1.0 M) por goteo durante 10 minutos. La mezcla se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se apagó con salmuera (25 mL) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 10% EtOAc/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (3.82 g, 92%). EM m/z 361.0 (M+1).

Preparación de Intermediario 33

2-[4-(terc-butil-dimetil-silani-oxi)-ciclohex-1-enil]-
4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano

Un matraz que contiene una solución de éster 4-(terc-butil-dimetil-silani-oxi)-ciclohex-1-enílico de ácido trifluoro-metansulfónico (3.82 g, 10.6 mmol) y bis(pinacolato)diboro (3.02 g; 11.7 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se evacuó y rellenoó con N₂ tres veces. Se adicionaron

cloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) (177 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (606 mg), y acetato de potasio (2.101 g). La mezcla se agitó por 18 h a 85 °C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-10% EtOAc/Hexanos para producir el compuesto del título (2.21 g, 61.6%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 6.40 (t, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.22 (s, 12H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H).

Preparación de Intermediario 34

15 Ester metílico del ácido 6-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniilo)-ciclohex-1-enil]-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Un matraz que contiene una solución de 2-[4-(terc-butil-dimetil-silaniilo)-ciclohex-1-enil]-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (1.40 g, 4.14 mmol) y éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (1.22 g, 4.55 mmol) en tolueno (50 mL) se evacuó y relleno con N₂ tres veces. Se adicionaron fosfato de potasio (1.79 g, 8.27 mmol), Pd(OAc)₂ (46 mg), y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-Phos, 50 mg). La mezcla se agitó a 100 °C por 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla

se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con 25% EtOAc/Hexanos para proporcionar el compuesto del título (0.71 g, 43%). EM m/z 400.3 (M+1).

Preparación de Intermediario 35

Ester metílico del ácido 6-(4-Hidroxi-ciclohex-1-enil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Una solución de éster metílico del ácido 6-[4-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-ciclohex-1-enil]-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (0.710 g, 1.78 mmol) en THF (10 mL) se trató con Bu₄NF (2.22 mL, 1.0 M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-80% EtOAc/Hexanos para proporcionar el éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (0.320 g, 63%). EM m/z 286.3 (M+1).

20

Preparación de Intermediario 36

Ester metílico del ácido 6-(4-hidroxi-ciclohexil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Una solución de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-ciclohex-1-enil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

25

(0.251 g, 0.880 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se adicionó a una pasta aguada de paladio (0.200 g, 5% en carbono) en THF (2 mL). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente por 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.202 g, 80%). EM m/z 288.3 (M+1)

Preparación de Intermediario 37

10 Trans-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexiloximetil}-isoxazol

4-[4-(4-Metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexanol (2.24 mmol, 700.00 mg) y 13-corona-6 (2.69 mmol, 710.70 mg) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con alcohol terc-butílico, derivado de potasio (2.69 mmol, 2.69 mL; 1M en THF). La mezcla se agitó por 30 minutos y se adicionó 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (3.36 mmol, 1.17 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos y se calentó a 40°C por 1.5 h. Se adicionó gel de sílice y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de gel de sílice instantánea eluyendo con un gradiente de 10-60% EtOAc en hexanos. Una segunda cromatografía se realizó sobre gel de sílice eluyendo con 0.5% EtOAc en DCM para producir el compuesto del título (960 mg, 74%). EM m/z 577.9 (M+1).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describe en la preparación de trans-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexiloximetil}-isoxazol usando el material de partida apropiado.

Preparación de Intermediario 37A: 5-Ciclopropil-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexiloximetil}-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol, ES/EM m/z 594.0 (M+1)

10

Preparación de Intermediario 38

Trans-4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenol

Trans-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexiloximetil}isoxazol (1.33 mmol, 770.00 mg) en diclorometano (17 mL) se trató a temperatura ambiente con metoxibenceno (13.3 mmol, 1.45 mL) y ácido trifluoroacético (8.5 mL). La solución se agitó por 2 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se co-evaporó con CCl₄ (2x) y se trituroó con hexanos. El producto crudo se soportó en gel de sílice y se purificó por cromatografía instantánea (120 g sílice) eluyendo con un gradiente de 20-50% EtOAc en hexano para producir el compuesto del título (544 mg, 89%) como un sólido blanco. EM m/z 458.0 (M+1).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describe en la preparación de trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenol usando el material de partida apropiado.

Preparación de Intermediario 38A: 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenol, ES/EM m/z 474.3 (M+1).

10

Preparación de Intermediario 39

Ester 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenílico del ácido trans-trifluorometansulfónico

15

Trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}fenol (1.16 mmol, 534.00 mg) se disolvió en diclorometano (15 mL) y piridina (5.82 mmol, 471.02 µL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se adicionó anhídrido trifluorometansulfónico (1.46 mmol, 245.43 µL). La mezcla se agitó por 1.5 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó secuencialmente con NaOH 1N (25 mL), salmuera (15 mL), 10% de ácido cítrico acuoso (2 x 30 mL), y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó por

20

25

cromatografía instantánea (120 g sílice) eluyendo con un gradiente de 15-40% EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (616 mg, 90%) como un aceite incoloro. EM m/z 589.8 (M+1).

5 El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describe en la preparación de éster 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenílico del ácido trans-trifluoro-metansulfónico usando el material de partida apropiado.

10

Preparación de Intermediario 39A: Éster 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenílico del ácido trifluoro-metansulfónico, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58-7.55 (dd, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, 8Hz), 7.49-7.46 (dd, 1H, $J=1.8\text{Hz}$, 8Hz), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.21-7.19 (d, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.15-7.13 (d, 2H, $J=8.3\text{Hz}$), 4.38 (s, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 6H), 1.10-1.07 (m, 2H).

20

Preparación de Intermediario 40

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 adicionó (trimetilsilil)diazometano (2.0 M solución en hexanos, 25 aproximadamente 9 mL) por dos minutos a temperatura ambiente.

La mezcla amarilla se concentró bajo presión reducida. El residuo se volvió a disolver en metanol y se concentró bajo presión reducida. Este proceso se repitió varias veces para producir el compuesto del título como un sólido (100%). ES/EM
5 m/e 256.0 (M + 2).

Preparación de Intermediario 40A-1

6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo

A una solución de ácido 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-
10 carboxílico (1.0 g, 3.89 mmol) en metanol (15 mL), cloruro de
tionilo (0.92 g, 7.74 mmol) se adicionó lentamente a
temperatura ambiente y la solución se agitó a 80°C por 14h.
Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentró
para producir 1.0g (95%) del compuesto del título como un
15 sólido café claro. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 4.04 (s, 3H), 7.73
(dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.61 (d, J=8.8 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos se hacen esencialmente
como se describe en la preparación de Preparación de
Intermediario 40A-1, 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato
20 de metilo.

5

10

Prep No.	Nombre	1H RMN (400 MHz)
40B	4-bromo-2-metilkenzoato de metilo	(CDCl ₃) δ 2.57 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.37 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H)
40C	5-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo	(MeOD) δ 3.31 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.80 (s, 1H)
40D	6-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo	(MeOD) δ 3.31 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H)

Preparación de Intermediario 41

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

15

20

25

A una mezcla de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (100 mg, 0.394 mmol), carbonato de potasio (163 mg, 1.18 mmol) en DMF se adicionó yodometano (30 µL, 0.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 1.5 h. Se adicionó yodometano adicional (10 µL) y la reacción se agitó por 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró bajo alto vacío, se diluyó con acetato de etilo, y se concentró para producir el compuesto del título (105 mg, 99%). ES/EM m/e 270.0 (M + 2).

Preparación de Intermediario 41A-1

5-Bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

En dimetilformamida (5 mL), se combinaron 5-bromo-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1.00 g, 13.7 mmol),
5 carbonato de potasio (1.4 g, 10 mmol), y yoduro de metilo (280 µL, 4.50 mmol). Se calentó la mezcla a 50°C por 18 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc y agua. Se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con salmuera (3x), se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar
10 material crudo. El material crudo se purificó en 120 g de gel de sílice con 0 a 50% de EtOAc en heptano para producir 850 mg (81%) del compuesto del título. ES/EM m/e (⁸¹Br) 234.0 (M+H)⁺.

15 Preparación de Intermediario 41B

6-Bromo-1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo

A una mezcla de 6-bromo-1H-indazol-3-carboxilato de metilo (0.50 g, 1.96 mmol) y carbonato de potasio (1.28 g, 9.29 mmol) en acetonitrilo (15 mL) se adicionó yoduro de
20 metilo (1.31 g, 9.29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 h. Se removió el solvente bajo vacío, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (3x 10 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se
25 concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó por

cromatografía instantánea eluyendo con 8:2 hexano/acetato de etilo para producir 0.35 g (70%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

El siguiente compuesto se preparó esencialmente como se describe en la preparación de Preparación de Intermediario 41B, 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-carboxilato de metilo.

Preparación de Intermediario 41C: 5-bromo-1-metil-1H-indol-2-carboxilato de metilo, (400 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.21 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H).

Preparación de Intermediario 42

Acido 6-bromo-benzo[b]tiofen-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó esencialmente como se describe en *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2446-2455.

Preparación 43

Ester etílico del ácido 6-bromo-benzo[b]tiofen-3-carboxílico

Procedimiento 1

Una solución de ácido 6-bromo-benzo[b]tiofen-3-

carboxílico (65 g, 252.8 mmoles) y ácido sulfúrico (0.10 equiv; 25.3 mmol, 1.35 mL; 2.48 g) en etanol (1.0 L) se calentó a 65°C por 3 días. La solución se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado café claro resultante se
5 filtró. La torta de filtro se lavó con metanol para proporcionar el compuesto del título (32 g, 44%).

Procedimiento 2

El cloruro de oxalilo (717.2 g, 5.65 mol, 3.5 eq)
10 se adicionó a una suspensión de diclorometano (3.44 L) y cloruro de aluminio (753.4 g, 5.65 mol, 3.5 eq) a 0-5 °C. La suspensión resultante se agitó por 30-60 minutos a 0-5°C y se enfrió -20 a -25 °C. Una solución de 6-bromobenzo[b]tiofeno (344 g, 1.614 mol, 1 eq) en diclorometano (1.72 L) se
15 adicionó durante 1 h mientras se mantiene a temperatura de -20 a -25°C. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a -20 a -25°C y se calentó de 18 a 20°C usando a un baño de agua caliente. La mezcla de reacción se agitó por 1.5 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se filtró y la torta
20 de filtro se lavó con diclorometano (3 x 300 mL). El filtrado combinado se concentró para producir un aceite negro espeso en el matraz (600 g). Este residuo se disolvió en diclorometano (1 L) y se agregó a etanol (3.5 L) a -10 a 0°C en porciones a tal velocidad para mantener la temperatura de
25 10 a 20°C. Una vez que la adición se completó, la mezcla de

reacción se concentró parcialmente para remover el diclorometano solamente y luego el vacío se liberó. La mezcla de reacción se calentó a 60-70°C y se agitó a esta temperatura por 1 h. En la terminación de la reacción, la
5 solución se decantó de los alquitranes resultantes. Los alquitranes se desecharon. La solución de etanol se evaporó hasta un residuo. El residuo se diluyó con EtOAc (2 L).

En este punto, la mezcla de reacción actual se combinó con mezcla de reacción de otro lote de la reacción
10 para elaboración adicional (partiendo con 330 g de 6-Bromobenzo[b]tiofeno, 1.549 mol). La mezcla de reacción combinada se vertió en una mezcla agitada de EtOAc (1 L) y solución de salmuera (1.0 L). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de salmuera (2 L). La capa
15 acuosa combinada se extrajo con EtOAc (4 L). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (1 L). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y carbón mineral, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El aceite resultante se concentró además en un
20 horno de vacío por 15 h a temperatura ambiente para proporcionar sólidos cerosos después del secado (750 g). Los sólidos se suspendieron en heptano (5 L) con agitación y la suspensión se calentó a 70°C. Se adicionó sulfato de magnesio (300 g) y la suspensión resultante se agitó por 10 minutos a
25 70°C. La suspensión se filtró. Los sólidos se suspendieron en

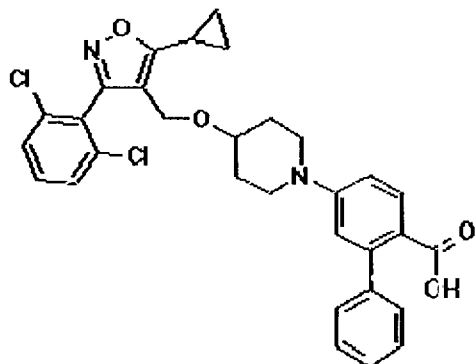
heptano (5 L) y se calentó a 70°C. La suspensión se agitó por 10-20 minutos a esta temperatura y se filtró. La torta de filtro se lavó con heptano (1 L). Los filtrados de heptano se colectaron y se concentraron bajo presión reducida para producir sólidos café claro (550 g). Los sólidos se disolvieron en heptano (4 L) a 60°C. La solución resultante se enfrió a 35 a 50°C. La solución se carga frecuentemente sobre dos tapones de gel de sílice (1.5 kg cada uno) eluyendo con 0.5% de EtOAc en heptano. Las fracciones de producto puro se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. Las fracciones de producto impuro se combinaron, se concentraron, y se purificaron como se describió anteriormente. El producto purificado total se aisló (500 g) y se cristalizó a partir de heptano (1.2 L). Los sólidos se colectaron por filtración, se lavaron con heptano frío (200 mL, -20°C), y se secaron en un horno a temperatura ambiente por 15 h para proporcionar el compuesto del título (460 g, 51%). Análisis CG 98.8%; ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 1.5), 8.33 (d, 1H, J = 8.5), 7.63 (dd, 1H, J = 2, 8.5), 4.33 (q, 2H, J = 7), 1.33 (t, 3H, J = 6.5).

18

EJEMPLOS

Ejemplo 1

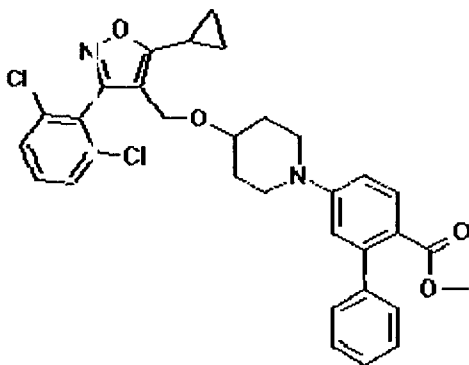
Ácido 5-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico



5

Etapa 1

Éster metílico del ácido 5-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico



10

15

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-(4-hidroxipiperidin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (318 mg, 1.02 mmol), 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (375 mg, 1.08 mmol), e hidruro de sodio (52 mg, 1.30 mmol) en dimetilformanida (4 mL) se agitó a temperatura

ambiente por 2.5 h. La mezcla se divide entre cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (3x). Las capas de acetato de etilo son lavadas con salmuera (3x), secadas (MgSO₄), y concentradas bajo presión reducida. El material crudo se purifica sobre sílice (40g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en heptano (0-60%) para proporcionar el compuesto del título (245 mg, 42%) como una película vítrea. LC-ES/MS m/z 579.2 (M+1).

10

Etapa 2

Ácido 5-(4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il)-bifenil-2-carboxílico

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-(4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il)-bifenil-2-carboxílico (240 mg, 416 μ moles) en THF (4 mL), MeOH (4 mL) y 5.0 M NaOH (2.0 mL) se calentó a 70 °C por 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó HCl 5M (2.0 mL). La mezcla es concentrada a sequedad. Una cantidad pequeña de MeOH se agregó y el producto se precipitó agregando agua. El compuesto del título (200 mg, 85%) se colectó por filtración a vacío. CL-ER/EM m/z 564.0 (M+1).

Los compuestos listados en la tabla 1 son preparados

esencialmente como se describe en la preparaci3n de 1cido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxilico usando el material de partida apropiado.

5

TABLA 1

No Ej.	Nombre	Datos
2	1cido 5-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxilico	CL-EP/EM m/z 579.2 (M+1)
3	1cido 5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxilico	CL-EP/EM m/z 567.0 (M+1)
4	1cido 4-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-naftalen-1-carboxilico	CL-EP/EM m/z 540.0 (M+1)
5	1cido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico	CL-EP/EM m/z 503.0 (M+1)
6	1cido 4-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico	CL-EP/EM m/z 505.0 (M+1)
7	1cido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico	CL-EP/EM m/z 488.0 (M+1)
8	1cido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico	CL-EP/EM m/z 517.2 (M+1)
9	1cido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico	CL-EP/EM m/z 501.0 (M+1)
10	1cido 4-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico	CL-EP/EM m/z 504.0 (M+1)
11	1cido 4-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico	CL-EP/EM m/z 490.0 (M+1)
12	1cido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico	CL-EP/EM m/z 489.0 (M+1)

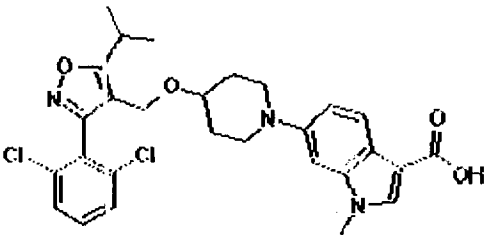
25

No Ej.	Nombre	Datos
13	Ácido 4-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico	CL-EP/EM m/z 490.0 (M+1)
14	Ácido 4-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico*	ER/EM m/z 513.0 (M-1)
15	Ácido 4-{4-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-4-isopropil-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico	CL-EP/EM m/e 489.3 (M+1)
16	Ácido 4-{4-[4-Ciclopropil-2-(2,6-dicloro-fenil)-2H-pirazol-3-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico	CL-EP/EM m/e 487.0 (M+1)

10 * El Ejemplo 14 involucra el uso de LiOH en lugar de NaOH por hidrólisis en la etapa 2.

Ejemplo 17

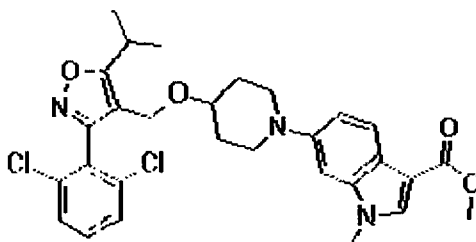
15 Ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Etapa 1

Éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

5



10 Hidruro de sodio (60%, 93 mg, 1.2 equiv, 2.3 mmole) se agregó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de éster metílico del ácido 6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (557 mg, 1.00 equiv, 1.93 mmole), yoduro de tetra-n-butilamonio (73 mg, 0.1

15 equiv, 193 μ moles) y 4-bromometil-3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol (674 mg, 1 equiv, 1.93 mmole) en tetrahidrofurano anhidro (6 mL). La mezcla de reacción se agitó por 6 h. Se agregó NH_4Cl saturado acuoso y la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas

20 orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (40 g sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo: hexano (10% a 100%) para proporcionar el compuesto del título como

25 un sólido blanco (205 mg, 19%). ER/EM m/z 556.0 (M+1)

Etapa 2

Ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Una solución de 2N hidróxido de litio (0.9 mL, 5 equiv, 1.8 mmole) se agregó a una solución de éster metílico del ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (200 mg, 1.00 equiv, 0.36 mmole) en 1,4-dioxano (4 mL). La mezcla se agitó a 90 °C por 24 h. El solvente orgánico se removió, se agregó HCl (1M) para ajustar el pH a 3-4, y la solución acuosa resultante se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron, y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (12 g sílice) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano (10% a 100%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (168 mg, 86%). ER/EM m/z 542.0 (M+1).

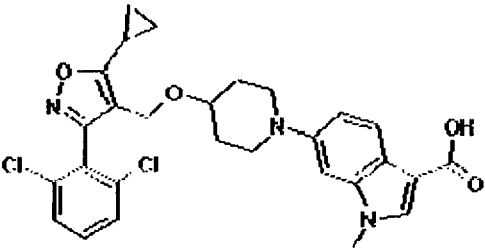
Los compuestos listados en la tabla 2 son preparados esencialmente como se describe en la preparación de ácido 6-{4-[3-(2,6-dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico usando el material de partida apropiado.

TABLA 2

No. Ej.	Nombre	Datos
18	ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il} benzo[b]tiofen-3-carboxílico	EP/EM m/z 545.0 (M+1)
19	ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico	EP/EM m/z 556.0 (M+1)
20	ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzo[b]tiofen-3-carboxílico	EP/EM m/z 543.0 (M+1)
21	ácido 4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinil-5'-carboxílico,	EP/EM m/z 488.0 (M+1)
22	ácido 4-{4-[3-(2,5-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-3-metil-benzoico	EP/EM m/z 503.0 (M+1)

Ejemplo 23

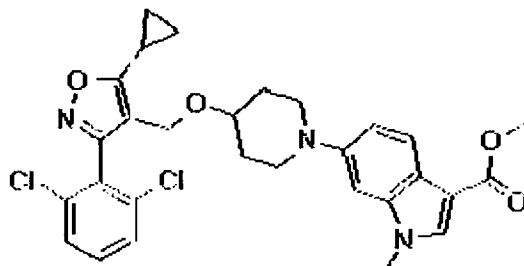
Ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Etapa 1

Éster metílico del ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-
fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-
3-carboxílico

5



10 Se agregó tetrahidrofurano (4 mL) a temperatura ambiente a una mezcla de 18-corona-6 (306 mg, 1.14 mmole), alcohol terc-butílico, derivado de potasio (134 mg, 1.14 mmole) y éster metílico del ácido 6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (300 mg, 1.040 mmole). La
15 mezcla se agitó por 15 minutos y después se agregó 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (361 mg, 1.04 mmole). Después de 1.5 h, se agregó una solución saturada de NH_4Cl y extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio
20 anhidro, se filtraron y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (12 g sílice) eluyendo con un gradiente de hexano:acetato de etilo desde 20% hasta 100% para proporcionar el compuesto del título (196 mg, 34%) como un
25 sólido blanco. ER/EM m/z 554.0 (M+1)

Etapa 2

Ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

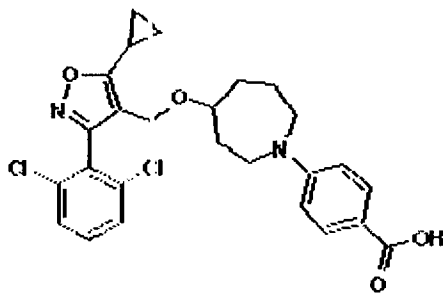
Una solución de 2M hidróxido de litio (1.2 mL, 2.46 mmol) se agregó a una solución de éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (195 mg, 351.7 μ moles) en 1,4-dioxano (5 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. El solvente orgánico se removió y se agregó HCl (1M) hasta que la solución alcanza pH 3-4. El sólido se filtró y lavó con agua y acetonitrilo para proporcionar el compuesto del título (165 mg, 87%) como un sólido blanco. ER/EM m/z 540.0 (M+1).

15

Ejemplo 24

Ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico, isómero A

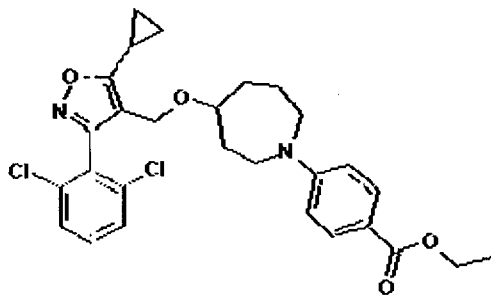
20



25

Etapa 1

Éster etílico del ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-
fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico



Se agregó tetrahidrofurano anhidro (5 mL) a
temperatura ambiente a una mezcla de éster etílico del ácido
4-(4-hidroxi-azepan-1-il)-benzoico (364 mg, 1.38 mmol), 18-
corona-6 (407 mg, 1.52 mmol) y alcohol terc-butílico,
derivado de potasio (178 mg, 1.52 mmol). La mezcla se agitó
por 5 minutos y después 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-
dicloro-fenil)-isoxazol (480 mg, 1.38 mmol) se agregó.
Después de 1.5 h, el solvente se removió y se agregó agua. La
fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas
orgánicas se combinaron, secaron sobre sulfato de sodio
anhidro, filtraron, y el solvente se removió bajo presión
reducida. El residuo se purifica vía cromatografía
instantánea (40 g sílice) eluyendo con un gradiente de
acetato de etilo/hexano (0% a 30%) para proporcionar el
compuesto del título como un sólido ceroso incoloro (203 mg,
28%). ER/EM m/z 529.0 (M+1).

Separación quiral por CLAR: Chiralpak AD (250 x 4.6mm, 10um): 6:4 Hex/IPA(0.2% DMEA) (velocidad de flujo: 12 mL/minuto)

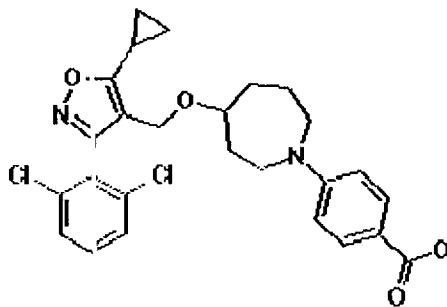
60 mg de isómero A se cbtiene

5 75 mg de isómero B se cbtiene.

Etapa 2

Ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico

10



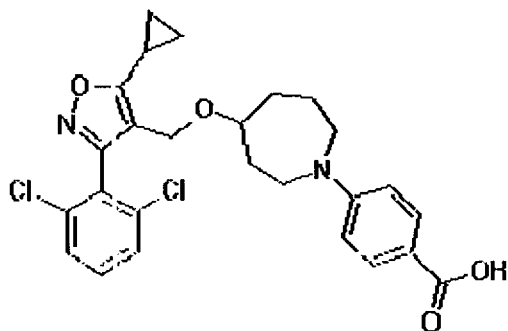
15

Una solución 2M de hidróxido de litio (283 µL, 566µmoles) se agregó a una solución de éster etílico del ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico (isómero A, 60 mg, 113 µmoles) en 1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. El solvente orgánico se removió y se agregó HCl (1M) hasta que la solución alcanza pH 3-4. El sólido se filtró y purificó vía cromatografía instantánea (12 g sílice) eluyendo con un gradiente de diclorometano:acetato de etilo desde 10% hasta 20% para proporcionar el compuesto del título

(50 mg, 88%) como un sólido blanco. ER/EM m/z 501.0 (M+1).

Ejemplo 25

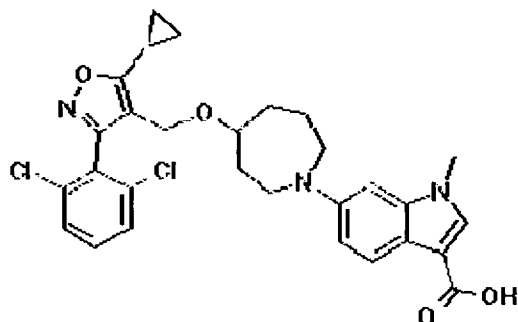
Ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico, isómero B



El compuesto del título se prepara esencialmente como se describe en la etapa 2 de la preparación de ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico, isómero A, usando Isómero B aislado de la Etapa 1 del ácido 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico. ER/EM m/z 501.0 (M+1)

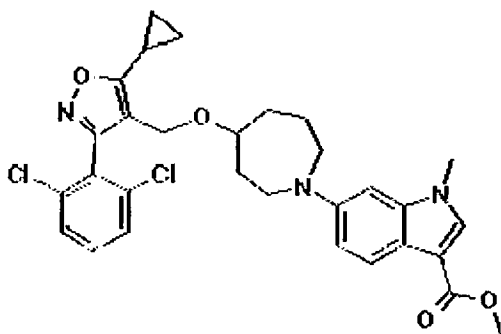
Ejemplo 26

Ácido 6-(4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Etapa 1

Éster metílico del ácido 6-(4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



Una mezcla de clorhidrato de 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan (298 mg, 0.713 mmol), éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (195 mg, 0.727 mmol), yoduro de cobre (I) (40 mg, 0.208 mmol), DL-prolina (60 mg, 0.516 mmol), y carbonato de potasio (385 mg, 2.79 mmol) en sulfóxido de

dimetilo (3 mL) se calentó a 100 °C por 18 h bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x). Las capas de acetato de etilo combinadas son lavadas con agua (2x), salmuera (3x), secadas (MgSO₄), y concentradas bajo presión reducida. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (40 g sílice) usando un gradiente de acetato de etilo en heptano (0 a 70%) para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 12%). CL-ER/EM m/z 569.0 (M+1).

10

Etapa 2

Ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

Siguiendo el procedimiento esencialmente como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 para ácido 5-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico, éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (47 mg, 0.083 mmol) se proporcionó 28 mg (61%) del compuesto del título. CL-ER/EM m/z 554.0 (M+1).

El Ejemplo 27, listado en la tabla 3, se prepara esencialmente como se describe en la preparación del Ejemplo 26, ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

usando el material de partida apropiado. Para los EJEMPLOS 27A-27D en la tabla 3, siguiendo el procedimiento esencialmente como se describe en el Ejemplo 26, Etapa 1, excepto que las reacciones son terminadas en un tubo sellado con calentamiento a 110 °C. Para los EJEMPLOS 27C-27D, Etapa 2, substituir aproximadamente 10 eq de LiOH por NaOH suficiente para accionar la reacción a terminación y agregar agua en cantidad igual (vol/vol) a tetrahidrofurano y metanol. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se neutralizó a pH 6 con 1 N HCl, y concentró a sequedad. Se diluyó el material con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ y concentró para proporcionar el compuesto del título.

15

TABLA 3

20

No. Ej.	Nombre	Datos
27	ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzo[b]tiofen-3-carboxílico	ER/EM (M+1) 557
27A	ácido 5-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indol-2-carboxílico	ER/EM (M+1) 541
27B	ácido 5-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)benzo[b]tiofen-2-carboxílico	ER/EM (M+1) 544

25

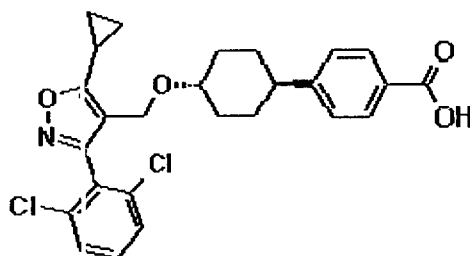
No. Ej.	Nombre	Datos
27C	ácido 6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico	ER/EM (M+1) 544
27D	ácido 6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)piperidin-1-il)-1-metil-1H-indazol-3-carboxílico	EP/EM (M+1) 543

5

Ejemplo 28

Ácido Trans-4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico

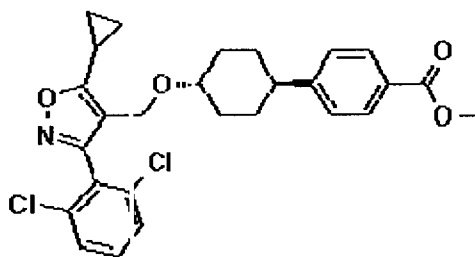
10



Etapa 1

Éster metílico del ácido Trans-4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico

20



25

Éster 4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-
 isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-fenílico del ácido trans-
 trifluoro-metansulfónico (1.03 mmol, 606.00 mg), metanol
 (10mL), acetonitrilo (1.5 mL), trietilamina (5.17 mmol, 720.00
 5 μ L), Pd(OAc)₂ (52.56 μ moles; 11.80 mg), y 1,4-
 bis(difenilfosfino)butano (61.90 μ moles; 26.40 mg) se
 combinaron y calentaron a 100 °C bajo gas de CO (100 psi) por
 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, filtró y concentró
 bajo presión reducida. La mezcla cruda se purifica por
 10 cromatografía radial (4 mm placa) eluyendo con un gradiente
 de hexanos/EtOAc (85:15 a 80:20) para proporcionar el
 compuesto del título (422 mg, 82%) como un sólido blanco. MS
 m/z 501.8 (M+1).

15

Etapa 2

Ácido Trans-4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-
isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico

Éster metílico del ácido Trans-4-{4-[5-ciclopropil-
 3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-
 20 benzoico (823.31 μ moles; 412.00 mg) se disolvió en
 tetrahidrofurano (8 mL) y metanol (10 mL). Se agregó NaOH
 acuoso 2N (2.5 mL, 5 mmol) y la mezcla se calentó a 52 °C por
 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y concentró bajo
 presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y
 25 acidificó con 5N HCl (1 mL). El sólido se colectó por

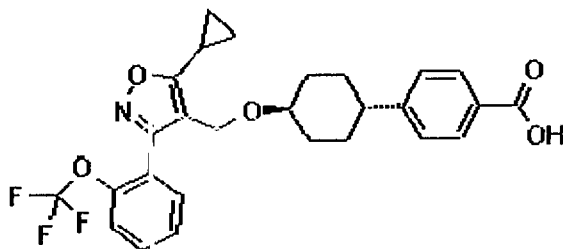
filtración, se lavó con agua, y secó en vacuo para proporcionar el compuesto del título (313 mg, 78%) como un sólido blanco. MS m/z 487.8 (M+1).

5

Ejemplo 29

Ácido 4-(4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-
isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil)-benzoico

10



15

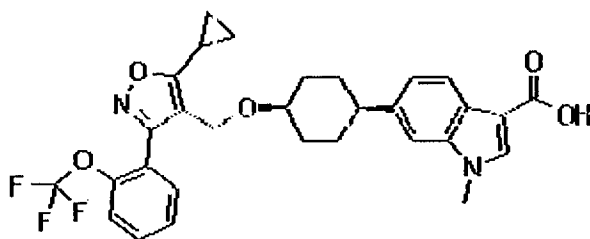
El compuesto del título se preparó esencialmente de conformidad con la preparación del ácido trans-4-(4-[5-
 Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-
 ciclohexil)-benzoico usando el material de partida apropiado.
 ER/EM m/z 502.0 (M+1)

20

25

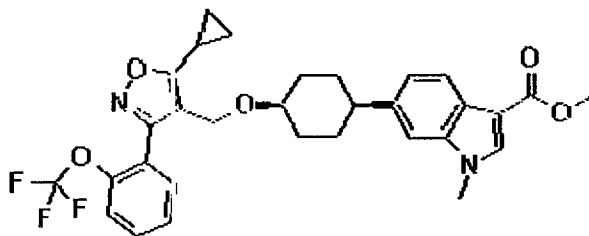
Ejemplo 30

Ácido Cis-6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-
isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indol-3-
carboxílico



Etapa 1

Éster metílico del ácido Cis-6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-
trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-
metil-1H-indol-3-carboxílico



El compuesto del título como una mezcla cis/trans se prepara esencialmente como se describe en la preparación del trans-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-4-{4-[4-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-ciclohexiloximetil}-isoxazol partiendo de éster metílico del ácido 1,6-(4-hidroxiciclohexil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (202 mg, 0.703 mmol) y 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxifenil)-isoxazol (382 mg, 1.05 mmol). Los isómeros son

separados por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 25-40% EtOAc/Hexanos para proporcionar el isómero cis [62 mg, 15.5%; EM m/z 569.0 (M+1)] e isómero trans [52 mg, 13%; EM m/z 569.0 (M+1)].

5

Etapa 2

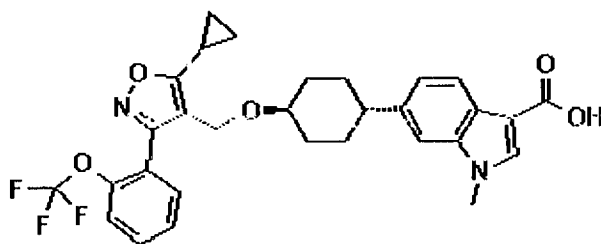
Ácido Cis-6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

10 El compuesto del título (42 mg, 69%) se prepara esencialmente como se describe en la etapa 2 del ácido trans-4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico usando éster metílico del ácido cis-6-(4-hidroxil-ciclohexil)-1-metil-1H-indol-3-
15 carboxílico (62 mg, 0.11 mmol) aislado en la etapa 1 anterior. EM m/z 555.2 (M+1)

Ejemplo 31

Ácido Trans-6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

20



25

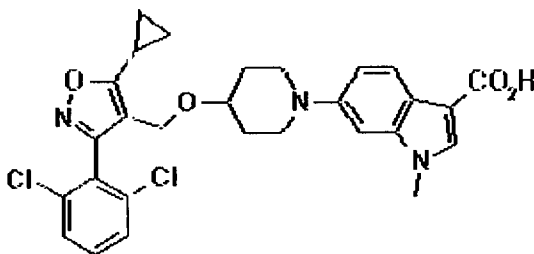
El compuesto del título (32 mg, 63%) se prepara esencialmente como se describe en la etapa 2 del ácido cis-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico usando el isómero trans aislado en la etapa 1 de la preparación de éster metílico del ácido cis-6-{4-[5-ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico. ER/EM m/z 555.2 (M+1).

10

Ejemplo 32

Ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

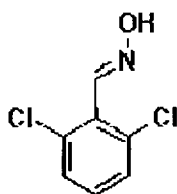
15



Etapa 1

Oxima de 2,6-Dicloro-benzaldehído

20



Se agregó hidróxido de sodio 3N (3.14L, 9.43mol) por goteo a una suspensión agitada de clorhidrato de hidroxilamina (675.55g, 9.43mol) en 0.5L de agua a 0°C. A

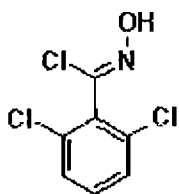
esta mezcla se agregó por goteo una suspensión de 2,6-diclorobenzaldehído (1500g, 8.57mol) en 7.5L de etanol y la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después, es concentrada a
5 sequedad. El sólido se tritura en una mezcla de H₂O/EtOH, 10:1 (4.4L), se filtra y se seca bajo alto vacío a 45°C durante la noche. 1621.78g del compuesto del título (99% de rendimiento) se obtienen como un sólido blanco. EM (m/e): 190 (M+1)

10 **Procedimiento alternativo:** Se agregó trietilamina (23.1 g, 229 mmol) por goteo a una solución de 2,6-diclorobenzaldehído (20.0 g, 114 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (10.3 g, 149 mmol) en diclorometano (200 mL). Se agitó la mezcla de reacción por 8 h. Se agregó agua (200
15 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar 28.8 g (94%) del compuesto del título.

20

25

Etapa 2

Cloro-oxima de 2,6-Dicloro-benzaldehído

5

N-Clorosuccinimida (1162g, 8.53mol) en DMF (4.5L) se agregó por goteo sobre una solución de oxima de 2,6-dicloro-benzaldehído (1621.78g, 8.53mol) en DMF (5.3L) calentada a 40°C (se completó la adición en aproximadamente 6
10 horas). La mezcla se agitó por 1h a tal temperatura. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O (30L) a 0°C, y extrajo con MTBE (36L) y la fase acuosa se desechó. La capa orgánica se lavó con salmuera, secó sobre Na₂SO₄, filtró y evaporó a sequedad (at 30°C). Lo crudo, como
15 un aceite sólido, se tritura en 1L de hexano y el sólido formado se filtra y se seca bajo vacío para obtener el compuesto deseado (1440.9g, 75% de rendimiento). EM (m/e): 224 (M+1).

Procedimiento alternativo: Se agregó una solución de
20 N-clorosuccinimida (8.4 g, 62.8 mmol) en DMF (33 mL) a 42 °C a una solución de oxima de 2,6-dicloro-benzaldehído (217 g, 1.14 mol) en DMF (700 mL). Se agitó por 30 minutos y después se agregó una solución de N-clorosuccinimida (159 g, 1.19 mol) en DMF (617 mL) mientras se mantiene la temperatura
25 entre 40 °C y 45 °C. Se agitó por 1 hora. Se enfrió a

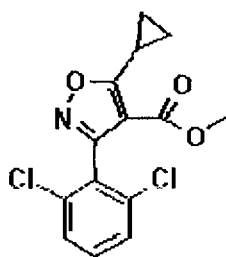
temperatura ambiente y se agitó por 2 h. La solución resultante del compuesto del título se usó directamente en la Etapa 3.

5

Etapa 3

Éster metílico del ácido 5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

10



Se agregó trietilamina (1.82L, 12.84mol) a éster metílico del ácido 3-ciclopropil-3-oxo-propiónico (913g, 6.42mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió a aproximadamente 10°C y una suspensión de cloro-oxima de 2,6-dicloro-benzaldehído (1440.9g, 6.42mol) en EtOH (3.2L) se agregó lentamente (la temperatura interna no excede 24°C). Después de la adición, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (5.3L) y lavó con agua (1.7L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3L). Los orgánicos combinados son lavados con salmuera, secados sobre Na₂SO₄ (anhid), filtrados y concentrados a aproximadamente 10% de su volumen total. Lo

precipitado formado es filtrado, triturado con éter (2L) y secado bajo vacío para obtener el compuesto del título (1275.36g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/e): 312 (M+1).

5

Procedimiento alternativo:

Se agregó trietilamina (20.2 g, 0.2 mol) a éster metílico del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-propiónico (18.5 g, 0.13 mol) y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos.

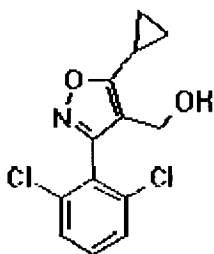
10 Se agregó la solución resultante a 1/10 de la solución de DMF previamente preparada de 2,5-diclorobenzaldehído-cloro-oxima (Procedimiento alternativo Etapa 2) entre 10°C y 20 °C. Se calentó a 25 °C a 30 °C y se agitó por 20 h. Se agregó agua (285 mL). Se agitó por 1 h y filtró para proporcionar 30.2 g

15 (56%) del compuesto del título.

Etapa 4

[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol

20



Hidruro de diisobutilaluminio 1M/tolueno (4.62L, 4.62mol) se agregó por goteo a una solución agitada de 5-éster metílico del ácido ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-

25

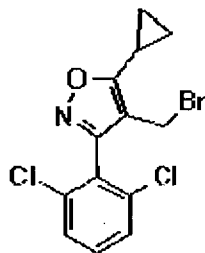
isoxazol-4-carboxílico (687.14g, 2.20mol) en THF (4.4L) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó metanol (150mL) sobre la mezcla a 0°C y se agitó por 10min. Después, se agregó agua (2.2L) y EtOAc (4.3L). Lo
5 precipitado formado se filtró a través de celite y todos los solventes son removidos en vacío. El sólido se tritura en 1L de hexano y es secado bajo filtración a vacío para obtener el compuesto del título (534.7g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/e): 312 (M+1).

10

Procedimiento alternativo: Se enfrió una solución de éster metílico del ácido 5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (62.4 g, 200 mmol) en diclorometano (400 mL) a 0 °C. Se agregó hidruro de diisobutilaluminio
15 (440 mL, 1.0 M, 440 mmol) mientras se mantiene la temperatura entre -5 °C y 0 °C. Se agitó la mezcla resultante por 30 min. Se calentó a 15 ° C a 25 °C y se agitó por 3 h. Se agregó la solución de reacción a 2.0 M HCl (800 mL) a -8 °C a 10 °C. Se agitó por 30 minutos. Las fases se separaron y la
20 fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X 100 mL). La fase orgánica se concentró a 180 mL de volumen total. Se agregó heptano (350 mL). Se filtró el sólido resultante para proporcionar 51.5 g (90%) del compuesto del título.

25

Etapa 5

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

5
 10 A una solución de 30g (105.58mmol) de [5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol en 210 mL de diclorometano se agregó 41.96g (158mmol) de trifenilfosfina. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo (aproximadamente 0-10°C) y agregó en porciones a tetrabromuro de carbono (53g, 158.37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. El solvente se evaporó para obtener un aceite naranja el cual se purifica sobre cromatografía en columna en gel de sílice usando Hexanos a hex/EtOAc 8:2 como eluyente, para obtener 33g del compuesto del título como un sólido blanco (90%). EM (m/e): 346 (M+1).

20 **Procedimiento alternativo:** Se enfrió una solución de (5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il)-metanol (100 g, 0.35 mol) en diclorometano (1200 mL) a -10 °C. Se agregó tribromuro de fósforo (105 g, 0.39 mol) por goteo mientras se mantiene la temperatura interna entre -5 °C y 0 °C. Se agitó a -5 °C a 0 °C por 30 min. Se dejó calentar

25

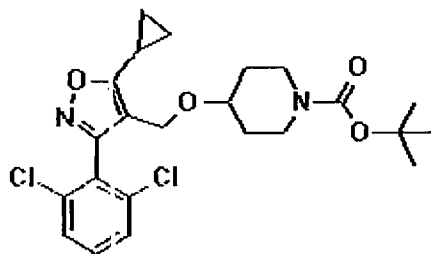
entre 20 °C y 25 °C y se agitó a 20 °C a 35 °C por 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C a 5 °C. Se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio (775 mL) por goteo. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con
 5 diclorometano (2 X 350 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 X 500 mL). La fase orgánica se concentró para proporcionar 115 g (94%) del compuesto del título como un sólido.

10

Etapa 6

Éster terc-butílico del ácido 4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-
dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico

15



20

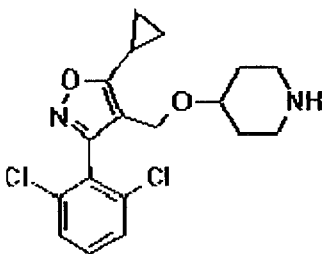
25

A una solución de 13.05g (64.83 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico en THF (120 mL) se agregó a 0°C (baño de hielo) 18-corona-6
 (19.6g, 73.48mmol) y butóxido de potasio terciario (8.68g, 73.48mmol). La mezcla resultante se agitó por 20 min a temperatura ambiente, y agregó por goteo a una solución de 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol (15g, 43.22mmol) en 75mL de THF. La mezcla resultante se agitó a
 temperatura ambiente por 14h. A la mezcla de reacción se

agregó agua (500mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 200mL). Los orgánicos son lavados con salmuera (2 x 250mL), secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados para proporcionar un crudo el cual se purifica por cromatografía instantánea eluyendo con Hexanos/EtOAc 8:2, para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (16g (79%)). EM (m/e): 467 (M+1).

Etapa 7

10 4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-
piperidina



15

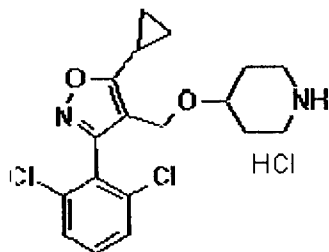
En un matraz de 500 ml enfriado (baño helado) bajo nitrógeno, se agregó una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico (16 g, 34.3 mmol) en diclorometano (80 mL). Esto se siguió por adición por goteo de ácido trifluoroacético (80 mL) (agregado durante 30 minutos). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 90 min. El solvente se removió bajo vacío, se agregó EtOAc (400 mL), y la mezcla se lavó con 2 N NaOH (2 x 250 mL) y

25

salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , filtró y evaporó para obtener el compuesto del título como un aceite marrón (11.78g, 93%). EM (m/e): 367 (M+1)

5 **Procedimiento Alternativo:** Se combinan la Etapa 6 y 7 para formar clorhidrato de 5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-((piperidin-4-iloxi)metil)isoxazol

10

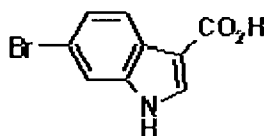


Se enfrió una solución de éster terc-butílico del ácido 4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (352 g, 1.75 mol) y 18-corona-6 (463 g, 1.75 mol) en THF entre 0 °C y 5 °C. Se
15 agregó *terc-butoxido* potasio (268 g, 2.39 mol) mientras se mantiene la temperatura entre 0 °C y 10 °C. La mezcla resultante se enfrió a -10 °C hasta -5 °C. Se agregó una solución al 40% en peso de 4-bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-
20 dicloro-fenil)-isoxazol en THF (1.38 kg, 1.59 mol) mientras se mantiene la temperatura entre -5 °C y 0 °C. La mezcla se dejó calentar a 15 °C hasta 25 °C y se agitó por 2 h. Se enfrió a 0 °C hasta 5 °C, y se agregó agua por goteo mientras se mantiene la temperatura entre 0 °C y 10 °C. Se agregó
25 acetato de etilo (3.5 L) y salmuera (5.5 L). Las fases se

separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 X 2.5 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 X 5.5 L). La fase orgánica se concentró bajo vacío por aproximadamente 1.5 L de volumen total para proporcionar una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-carboxílico cruda. Se agregó adicionalmente acetato de etilo (3.0 L). Se enfrió la solución a 0 °C hasta 5 °C. Se agregó HCl(gaseoso) (319 g, 8.75 mol) mientras se mantiene la temperatura entre 0 °C y 5 °C. Se dejó calentar a 15 °C hasta 25 °C y se agitó por 4 h. Se concentró la mezcla bajo vacío por aproximadamente 1.2 L del volumen total. Se filtró lo sólido resultante y se lavó con acetato de etilo frío (2 X 0.6 L). Se secó para proporcionar 506 g (79%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. pf 200-202 °C (por calorimetría de exploración diferencial).

Etapa 8

Ácido de 6-bromo-indol-3-carboxílico

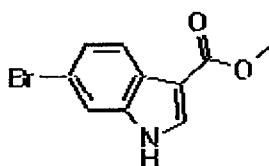


Se agregó Bromo (49.58g, 3100mmol) lentamente a una suspensión blanca de ácido Indol-3-carboxílico (50 g, 310mmol) en 500mL de ácido acético a temperatura ambiente, y

la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Lo sólido formado se filtró y se secó bajo vacío por 3 horas para proporcionar 45 g del compuesto del título como un sólido gris (60%). EM (m/e): 240 (M+1)

5

Etapa 9

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

10

Se agregó cloruro de acetilo (29,43g, 374 mmol) lentamente a temperatura ambiente a una solución de ácido 6-bromo-indol-3-carboxílico (45 g, 187.46 mmol) en 500mL de metanol y la solución resultante se agitó a 65°C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. Un precipitado blanco apareció cuando se enfrió. Después se agitó 2 h a temperatura ambiente, lo sólido se filtró y se secó bajo vacío. Se obtuvo 34.4g (72%) del compuesto del título como un sólido marrón ligero. EM (m/e): 254 (M+1)

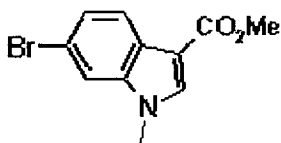
15

20

25

Etapa 10

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



5
10
15
A una mezcla de 25g (98.39 mmol) de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico y 27.20g (196 mmol) de carbonato de potasio en 300mL de acetonitrilo se agregó a temperatura ambiente Yoduro de metilo (20.95g, 147.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 días. El solvente se evaporó, se agregó 500 ml de agua, y la capa orgánica se extrajo con (3X300 ml) acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. Lo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hex/EtOAc 8:2. Se obtuvo el compuesto del título (23.3g (88%)) como un sólido marrón. EM (m/e): 268 (M+1).

20
25
Procedimiento alternativo: Se agregó carbonato de dimetilo (1.3 L, 12.4 mol) a una mezcla de éster metílico del ácido 6-bromo-1H-indol-3-carboxílico (1.3 kg, 5.1 mol) y carbonato de potasio (1.41 kg, 10.2 mol) en DMF (6.0 L) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 130 °C y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a ~3

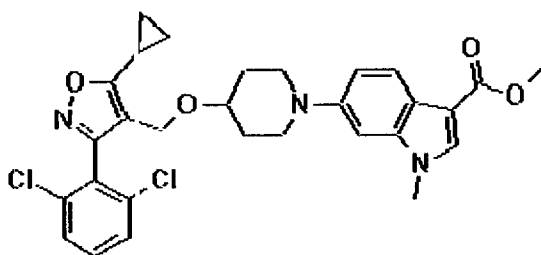
°C y se agregó agua enfriada con hielo (6 L). Se filtró lo sólido resultante, se lavó con metanol (2 L) y se secó en un horno a vacío para proporcionar 1.1 kg (82%) del compuesto del título.

5

Etapa 11

Éster metílico del ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

10



15

Un matraz de fondo redondo sellado de 250 ml bajo nitrógeno se cargó con 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidina (15g, 40.84mmol), éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (15,33g, 57.18mmol); carbonato de potasio (11.29g, 81.68mmol), yoduro de cobre(I) (3.11g, 16.34 mmol), y prolina (1.88g, 16.34 mmol) en 80 mL de sulfóxido de dimetilo. La mezcla de reacción se calentó a 120°C por 16h. Después, se enfrió descendentemente a temperatura ambiente, se apagó con agua (200mL) y extrajo con EtOAc (3 x 150mL). Los orgánicos son lavados con agua y salmuera, secados sobre

20

25

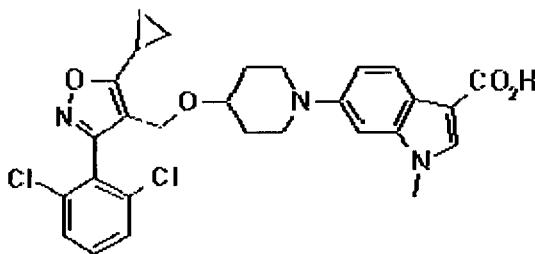
MgSO₄, filtrados y evaporados. Lo crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice usando hex/EtOAc 8:2 a 1:1 como un sistema eluyente, para obtener 9.8g del compuesto del título como un sólido blanco (43%). EM (m/e):

5 554 (M+1)

Etapa 12

Ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

10



15

En un matraz de bola de 500 ml bajo nitrógeno, que contiene una solución de 9g (16.23mmol) de éster metílico del ácido 6-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico en 80 mL de metanol, 80mL de THF y 30mL dioxano, se agregó 2N KOH (40mL, 81.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción es después enfriada a temperatura ambiente, y el solvente removido bajo vacío. El residuo se diluyó con 100mL de agua, y se lavó con MTBE. La capa acuosa se acidificó (pH 5) por adición de HCl 2N, después, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150mL). Los orgánicos

20

25

se secaron sobre MgSO_4 , filtraron, y evaporaron para proporcionar a un sólido ligeramente verde este es recristalizado desde $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ (6.05g (70%)). EM (m/e): 540 (M+1).

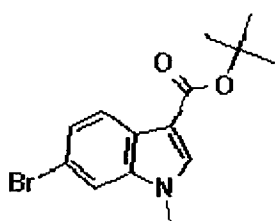
5

Procedimiento alternativo:

Etapa 10A

6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de *terc*-butilo

10



Se disolvió éster metílico del ácido 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxílico (17.16 Kg, 63.98 mol) en tolueno (134.5 Kg) bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó al menos 15 minutos. Se agregó sulfato de magnesio para sequedad y carbón vegetal para descolorizar la solución y se agitó al menos 30 minutos. Se filtró la mezcla. Se disolvió *terc*-butóxido de sodio (21.5 Kg, 223.70 mol) en tolueno (43.7 kg) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó la mezcla de solución de material de partida a la solución de *terc*-butóxido de sodio y se calentó la mezcla de reacción lentamente durante aproximadamente 2-3 horas a una temperatura de 105-108 °C y se mantiene la temperatura por 30-60 minutos. Se continúa por TLC hasta que no se observa

20

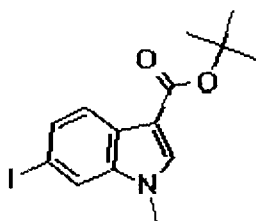
25

201

material de partida. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se apagó la mezcla en agua (177.2 Kg) se enfrió a 0-10°C. Se agitó la mezcla de reacción por al menos 30 minutos y se separó la capa acuosa y emulsión. Se lavó la
5 mezcla orgánica con salmuera (2 X 47.7 Kg) manteniendo la emulsión con el lavado de salmuera acuosa. Se extrajo la capa acuosa combinada con tolueno (2 X 29.9 Kg). Se filtró la capa orgánica y cualquier emulsión a través de tierra diatomácea. Se lavó la pasta de filtro con tolueno (6.1 Kg).
10 Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (2 X 47.7 Kg). Se agregó sulfato de magnesio (7 Kg) y carbón vegetal (850 g) y se agitó por 30 minutos. Se filtró la mezcla y concentró lo filtrado a 50-55 °C al volumen agitable más bajo. Se discontinuó el calentamiento y se agregó
15 heptano (47.3 Kg) a la mezcla. Se enfrió la suspensión a 0-5 °C por al menos 2 horas y se colectaron los sólidos por filtración. Se enjuagaron los sólidos con heptano enfriado a 0-5 °C. Se secaron los sólidos a 30-35 °C por 12-72 horas bajo vacío para proporcionar 13.110 Kg (66%) del compuesto
20 del título.

Etapa 10B

terc-butilo 6-yodo-1-metil-5-1H-indol-3-carboxilato de



5 Se agregó 6-bromo-1-metil-1H-indol-3-carboxilato de
 terc-butilo (25.87 Kg, 83.4 mol) a 1,4-dioxano (187.3 Kg)
 bajo a atmósfera de nitrógeno. Se agregó yoduro de sodio (25
 10 Kg, 166.79 mol), yoduro de cobre (3.2 Kg, 16.80 mol), N,N'-
 dimetiletilendiamina 2.9 Kg 32.90 mol) a la mezcla de
 reacción y se calentó a reflujo (~102 °) por 36-48 horas. Se
 enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró a través
 de 2 filtros en línea en series, (1 µm y 0.45 µm
 15 respectivamente) en un reactor seco de tamaño apropiado, y se
 enjuagó con dioxano (2 X 5.4 Kg). Se agregó yoduro de sodio
 (12.5 Kg, 83.39 mol), yoduro de cobre (1.6 Kg, 8.4 mol), y
 N,N'-dimetiletilendiamina (1.5 Kg, 17.02 mol) y se calentó la
 mezcla a reflujo por 36-48 horas. Se enfrió a 15-30 °C, se
 20 agregó agua (417 Kg) a la mezcla de reacción, y se agitó al
 menos 1 hora a temperatura ambiente. Se colectaron los
 sólidos por filtración y se lavó con agua. Se agregaron los
 sólidos a acetato de etilo (188.1 Kg) y se agitó por 30
 minutos. Se filtraron los sólidos no disueltos a través de
 25 un filtro de placa con una almohadilla de filtro de

polipropileno y se filtró lo filtrado a través de 2 filtros en línea en series (1 μm y 0.45 μm respectivamente). Se lavaron los sólidos con acetato de etilo (2 x 11.3 Kg) y se filtró lo filtrado a través de 2 filtros en línea en series
5 (1 μm y 0.45 μm respectivamente) en el filtrado original. Se lavó la capa orgánica con solución de amoníaco acuoso/agua (2 x 81.7 Kg, se agitó por al menos 30 minutos, y se separó. Se repite si la capa de amoníaco acuoso no es incolora. Se lavó con salmuera (57.8 Kg), se agitó por al menos 15 minutos, y
10 se separó. Se agregó sulfato de magnesio (6 Kg) y carbón vegetal (500 g) y se agitó por 20 minutos. Se filtró la mezcla a través de 2 filtros en línea en series (1 μm y 0.45 μm respectivamente) en un reactor seco, de tamaño apropiado y se enjuagó el reactor con acetato de etilo (2 X 11.7 Kg) con
15 filtración subsecuente a través de los 2 filtros en línea. Se concentró lo filtrado combinado a una temperatura de 35-40 °C a un volumen agitable más bajo. Se agregó metanol (26.4 Kg) y concentró a un volumen agitable más bajo. Se agregó metanol (66 Kg) y se enfrió a 0-10 °C y se colectó el sólido
20 por filtración. Se agregó el sólido a metanol (197.9 Kg) y se calentó a reflujo hasta que se obtiene una solución transparente. Se enfrió a 0-5 °C durante 2-3 horas y se agitó por al menos 2 horas. Se colectaron los sólidos por filtración, se enjuagó el reactor con metanol (2 X 13.2 Kg),
25 se enfrió metanol a 0-5 °C y se usó para enjuagar los sólidos

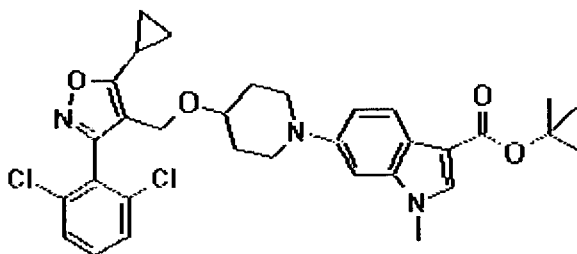
filtrados. Se secaron los sólidos a 35-40 °C por 12-72 horas bajo vacío para proporcionar 16.412 Kg (55%) del compuesto del título.

5

Etapa 11A

carboxilato de *terc*-butilo de 6-(4-([3-(2,6-diclorofenil)-5-
ciclopropilisoxazol-4-il]metoxi)piperidil)-1-metilindol-3-

10



Se agregó clorhidrato de 5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)-4-[(piperidin-4-iloxi)metil]isoxazol (15.609
 15 Kg, 38.66 mol) a tolueno (229.5 Kg) bajo a atmósfera de nitrógeno. Se agregó 6-yodo-1-metilindol-3-carboxilato de *terc*-butilo (18.0 Kg, 50.39 mol) y *terc*-butóxido de sodio (9.3 Kg, 96.76 mol) y se calentó a 55-60 °C por al menos 1 hora. Se agregó 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (304 g, 0.77 mol) y tris(dibenciliden acetona)dipaladio, Pd₂dba₃, (354 g, 0.39 mol) y se calentó la
 20 mezcla a 55-60 °C. No se permitió a la temperatura ir arriba de 65 °C. Se sigue por TLC hasta que no se observa material de partida (clorhidrato de 5-ciclopropil-3-(2,6-
 25 diclorofenil)-4-[(piperidin-4-iloxi)metil]isoxazol). Se

descontinúo el calentamiento, se agregó agua (31.2 Kg) y se enfrió la mezcla a 15-30 °C. Se separaron las capas y se filtró la capa acuosa y emulsión a través de tierra diatomácea. Se lavó la pasta de filtro con tolueno (2 x 5.4 Kg) y se combinaron los lavados con lo filtrado acuoso. Se agitó por 10 minutos y se separaron las capas. Se combinó la capa orgánica con la capa orgánica original. Se extrajo nuevamente la capa acuosa con tolueno (13.5 Kg). Se combinaron los orgánicos y se lavaron con salmuera (2 X 30.3 Kg) y se separaron las capas. Se agregó sulfato de magnesio (5.0 Kg) y carbón vegetal (800 g) a la capa orgánica y se agitó por 20 minutos. Se filtró la mezcla. Se enjuagó la pasta de filtro con tolueno (5.4 Kg) y se combinó los orgánicos. Se agregó gel de sílice (7.0 Kg), y se agitó por 20-30 minutos. Se agregó gel de sílice derivado de tiol (6.2 Kg) y se agitó por al menos 15 horas. Se filtraron los sólidos. Se lavó la pasta de filtro con tolueno (2 X 10.8 Kg) y se combinaron los lavados con filtrado. Los lavados se concentraron a 50-55 °C a un volumen agitable más bajo. Se enfrió a 15-30 °C y se agregó heptano (22.3 Kg) en una corriente fina. Se agitó por 30-60 minutos. Se agregó heptano (21.3 Kg) en una corriente fina y se agitó por al menos 1 hora. Se enfrió a 0-5 °C y se agitó por 1-2 horas. Se colectaron los sólidos por filtración. Se lavó la pasta de filtro con heptano (2 X 4.2 kg) se enfrió a 0-5 °C. Se

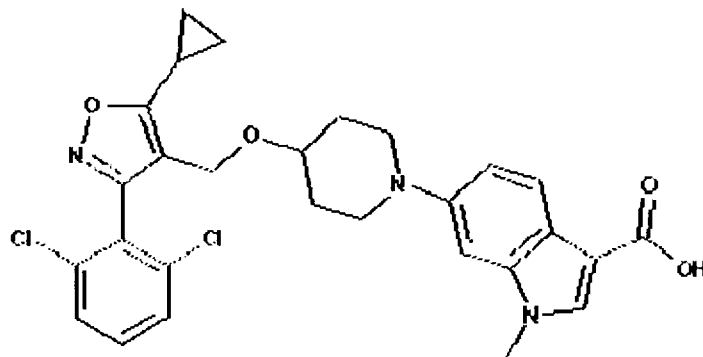
secaron los sólidos a 50-55 °C por 12-72 horas bajo vacío. Se agregó los sólidos secos a tolueno (45.7 Kg) y se calentó hasta que se obtiene una solución transparente. Se enfrió a 15-30 °C y se agregó heptano (36.2 Kg). Se agitó por 30-90 minutos a temperatura ambiente. Se agregó heptano (18.1 Kg) y se agitó 30-90 minutos. Se repitió la adición de heptano (18.1 Kg) y se agitó por 1-2 horas. Se enfrió la suspensión a 0-5 °C y se agitó por 30-90 minutos. Se colectaron los sólidos por filtración. Se lavó la pasta de filtro con heptano (2 X 9.0 kg) se enfrió a 0-5 °C. Se secaron los sólidos a 50-55 °C por 12-72 horas bajo vacío. Se agregaron los sólidos secos a metanol (118.6 Kg) y se calentó la suspensión a reflujo por 30-60 minutos. Se enfrió la suspensión a 0-5 °C y se agitó por 30-60 minutos. Se colectaron los sólidos por filtración. Se lavó la pasta de filtro con metanol (16.9 kg) se enfrió a 0-5 °C. Se secaron los sólidos a 45-50 °C por 12-72 horas bajo vacío para proporcionar 19.102 Kg (89%) del compuesto del título.

20

25

Etapa 12A

Ácido 6-(4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



10 A ácido fórmico (116.5 Kg), se agregó 6-(4-[[3-(2,6-diclorofenil)-5-ciclopropilisoxazol-4-il]metoxi]piperidil)-1-metilindol-3-carboxilato de *terc-butilo* (19.102 Kg, 34.45 mol) bajo a atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a 20-30 °C por 24-72 horas. Seguido por

15 CLAR hasta que no se observa material de partida. Se agregó agua (286.5 Kg) y se agitó por al menos 1 hora. Se agregó agua (133.7 Kg) y se agitó por al menos 30 minutos, se repitió con una adición adicional de agua (133.7 Kg) con agitación por al menos 30 minutos. Se colectaron los sólidos

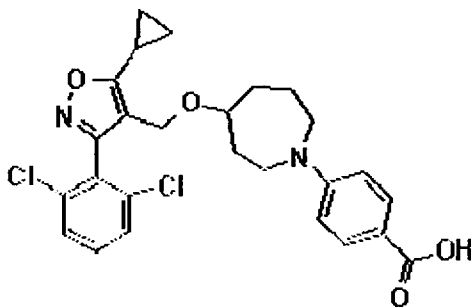
20 por filtración y se enjuagó la pasta de filtro con agua (3 X 30 Kg). Se agregaron los sólidos húmedos a metanol (75.5 Kg) y se agitó la suspensión por al menos 12 horas. Se enfrió la suspensión a 0-5 °C y se agitó por al menos 1 hora. Se colectaron los sólidos por filtración. Se lavaron los

25 sólidos con una solución de metanol (9.1 Kg) y agua (1.1 Kg)

se enfrió a 0-5 °C y repitió. Se secaron los sólidos a 50-55 °C por 12-72 horas bajo vacío. Se agregaron los sólidos a ácido fórmico (28.5 Kg) y agua (2.3 Kg) y se agitó por 10-20 minutos. Se filtró la mezcla. Se agregó agua (49.7 Kg) y se
5 agitó por 30-60 minutos. Se agregó agua (2 X 36.6 Kg) y se agitó por al menos 30 minutos. Se colectaron los sólidos por filtración y se enjuagaron con agua (3 X 15.9 Kg). Se agregó los sólidos colectados a metanol (58.2 Kg). Se agitó por al menos 12 horas, se enfrió a 0-5 °C y se agitó por al menos 1
10 hora. Se colectaron los sólidos por filtración. Se lavaron los sólidos con una solución de metanol (8.1 Kg) y agua (1.1 Kg) se enfrió a 0-5 °C, repitió una vez. Se agregaron los sólidos colectados a una solución de metanol (115.6 Kg) y agua (14.6 Kg). Se calentó la suspensión a reflujo por 2-3
15 horas, se enfrió a 0-5 °C y se agitó 1 hora. Se colectaron los sólidos por filtración. Se lavaron los sólidos con una solución de metanol (17.3 Kg) y agua (2.2 Kg) se enfrió a 0-5 °C, repitió una vez. Se secaron los sólidos colectados a 60-65 °C por 12-72 horas bajo vacío para proporcionar 13.584 Kg
20 (73%) del compuesto del título.

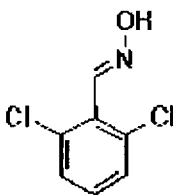
Ejemplo 33

Ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico



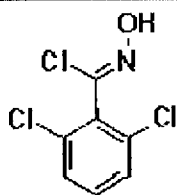
Etapa 1

Oxima de 2,6-Dicloro-benzaldehído



Se agregó hidróxido de sodio 3N (3.14L, 9.43mol) por goteo a una suspensión agitada de clorhidrato de hidroxilamina (675.55g, 9.43mol) en 0.5L de agua a 0°C. A esta mezcla se agregó por goteo una suspensión de 2,6-diclorobenzaldehído (1500g, 8.57mol) en 7.5L de etanol y la reacción se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después, se concentró a sequedad. El sólido se tritura en una mezcla de H₂O/EtOH, 10:1 (4.4L), se filtra y se seca bajo alto vacío a 45°C durante la noche. 1621.78g del compuesto del título (99%) se obtiene como un sólido blanco. EM (m/e): 190 (M+1)

Etapa 2

Cloro-oxima de 2,6-Dicloro-benzaldehído

5

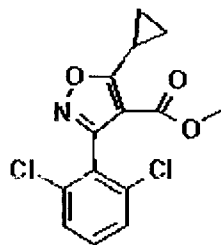
Se agregó N-Clorosuccinimida (1162g, 8.53mol) en DMF (4.5L) por goteo sobre una solución de oxima de 2,6-dicloro-benzaldehído (1621.78g, 8.53mol) en DMF (5.3L) calentado a 40°C (se completó la adición en aproximadamente 6 horas). La mezcla se agitó por 1h a tal temperatura. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre H₂O (30L) a 0°C, y extrajo con MTBE (36L). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, filtró y evaporó a sequedad (a 30°C). Lo crudo, como un aceite sólido, se tritura en 1L de hexano y el sólido formado es filtrado y se seca bajo vacío para obtener el compuesto deseado (1440.9g, 75% de rendimiento). EM (m/e): 224 (M+1)

10

15

Etapa 3

20 Éster metílico del ácido 5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico

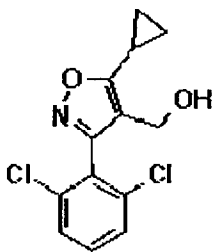


25

Se agregó Trietilamina (1.82L, 12.84mol) a éster metílico del ácido 3-ciclopropil-3-oxo-propiónico (913g, 6.42mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después, la mezcla se enfrió a aproximadamente 10°C y una suspensión de cloro-oxima de 2,6-dicloro-benzaldehído (1440.9g, 6.42mol) en EtOH (3.2L) se agregó lentamente (la temperatura interna no excede 24°C). Después de la adición, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (5.3L) y se lavó con agua (1.7L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrae con EtOAc (3L). Los orgánicos combinados son lavados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ (anhid), filtrados y concentrados a aproximadamente 10% de su volumen total. Lo precipitado formado es filtrado, triturado con éter (2L) y secado bajo vacío para obtener el compuesto del título (1275.36g, 64% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/e): 312 (M+1).

Etapa 4

[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol



Se agregó hidruro de diisobutilaluminio 1M/tolueno

(4.62L, 4.62mol) por goteo a una solución agitada de 5- éster metílico del ácido ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (687.14g, 2.20mol) en THF (4.4L) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas.

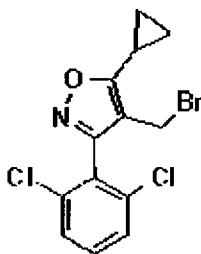
5 Se agregó metanol (150mL) sobre la mezcla a 0°C y se agitó por 10min. Después, se agregó agua (2.2L) y EtOAc (4.3L). Lo precipitado formado se filtró a través de celite y todos los solventes son removidos en vacío. El sólido se tritura en 1L de hexano y es secado bajo filtración a vacío para obtener el

10 compuesto del título (534.7g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. EM (m/e): 312 (M+1)

Etapa 5

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

15



A una solución de 30g (105,58mmol) de [5-

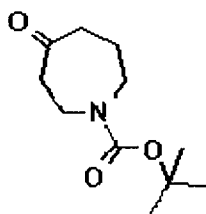
20 ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-il]-metanol en 210 mL de diclorometano se agregó 41.96g (158mmol) de trifenilfosfina. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo (aproximadamente 0-10°C) y se agregó en porciones a tetrabromuro de carbono (53g, 158.37 mmol). La reacción se

25 agitó a temperatura ambiente por 2 h. El solvente se evaporó

para obtener un aceite naranja el cual se purifica sobre cromatografía en columna en gel de sílice usando Hexanos a hex/EtOAc 8:2 como eluyente, para obtener 33g del compuesto del título como un sólido blanco (90%). EM (m/e): 346 (M+1).

5

Etapa 6

Éster terc-butílico del ácido 4-Oxo-azepan-1-carboxílico

10

A una solución de monoclórhidrato de hexahidro-4H-azepin-4-ona (4.87 g, 32.55 mmol), en 40mL de 1,4-dioxano se agregó 8.06g (35.80mmol) de di-t-butildicarbonato. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos seguida por adición de suspensión de carbonato de sodio 2.07g (19.53 mmol) en agua. La mezcla resultante se agitó a 80°C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el solvente es removido bajo presión reducida. El residuo se diluyó y extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas son secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas para obtener un aceite naranja el cual se purifica sobre cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con Hexanos/EtOAc 7:3) para proporcionar 6.51 g del compuesto del título como un aceite incoloro

20

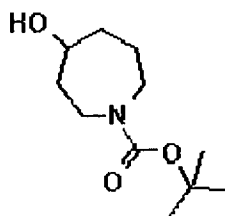
25

(93%). EM (m/e): 214 (M+1).

Etapa 7

Éster terc-butílico del ácido 4-Hidroxi-azepan-1-carboxílico

5



A una solución de 1g (4.69mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-oxo-azepan-1-carboxílico), en 2 mL de Metanol y 8mL de THF, se agregó a 0°C (baño de hielo) tetrahidroborato de sodio (0.18g, 4.69mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C por 1 h. A la mezcla de reacción se agrega a 0°C (baño de hielo), una solución de HCl (1N) (2

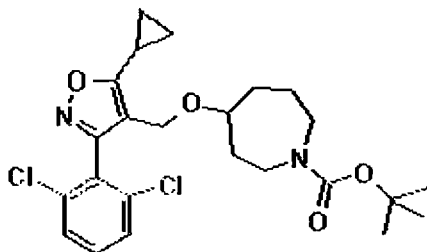
15 mL), después el solvente es removido y la suspensión resultante se diluyó con agua y extrajo con EtOAc (250 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0.95g, 94%). EM (m/e): 216 (M+1).

20

25

Etapa 8

Éster terc-butílico del ácido 4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-carboxílico

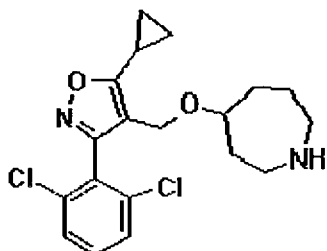


5 A una solución de 36.11g (167.7 mmol) de éster
terc-butílico del ácido 4-hidroxi-azepan-1-carboxílico en
10 300mL de tetrahidrofurano a 0°C (baño de hielo), se agregan
18-corona-6 (63.43g, 237.58 mmol) y terc-butóxido de potasio
(28.06g, 250.04 mmol). La mezcla resultante se agitó por 20
min a temperatura ambiente bajo nitrógeno, seguida por
adición de una solución de 48.5g (139.75 mmol) de 4-
15 Bromometil-5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol en
100 mL tetrahidrofurano durante un periodo de 1 hora. La
mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo
atmósfera de nitrógeno por 12 horas. Se agregó agua (200mL)
a la mezcla de reacción y el solvente se removió bajo presión
20 reducida. El aceite marrón resultante se diluyó con EtOAc (2
x 250mL), y se lavó con salmuera (2 x 150 mL). La capa
orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró para
proporcionar un crudo el cual se purifica sobre cromatografía
en columna en gel de sílice (Eluyendo con Hexanos/EtOAc 8:2)
25 para obtener 56 g del compuesto del título como un aceite

blanco/amarillo. (83%). EM (m/e): 481 (M+1).

Etapa 9

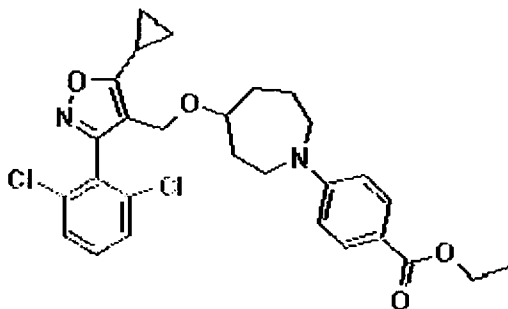
4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-
azepan



Una solución de 56g (116.32mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-carboxílico en 150mL de diclorometano a 0°C (baño de hielo) se trató con ácido trifluoroacético (150mL, 1.98mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se disolvió con EtOAc (300 mL), se lavó con una solución 2N-NaOH (2 x 100 mL) y se lavó con salmuera (1 x 100 mL). Los orgánicos son secados (Na₂SO₄), filtrados y concentrados para proporcionar 38 g del compuesto deseado como un aceite amarillo (86%). EM (m/e): 381 (M+1).

Etapa 10

Éster etílico del ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxil]-azepan-1-il}-benzoico



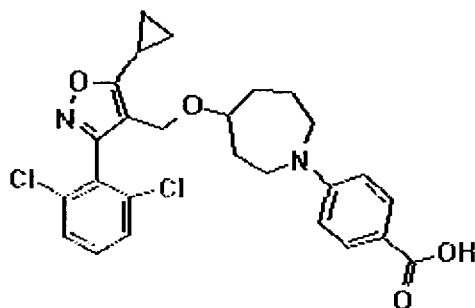
A una solución de 16g (42mmol) de 4-[5-ciclopropil-
 10 3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxil]-azepan en 40mL de
 sulfóxido de dimetilo, se agregó 4-yodobenzoato de etilo
 (21g, 67mmol), prolina (2g, 16.7mmol) y yoduro de cobre(I)
 (3.2g, 16.7mmol). La mezcla resultante es desgasificada con
 nitrógeno seguida por adición de carbonato de potasio (11.6g,
 15 84mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C por 14
 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se apagó
 con agua. La mezcla es extraído con EtOAc, los orgánicos son
 secados sobre MgSO₄, filtrados y concentrados para
 proporcionar un crudo el cual se purifica sobre cromatografía
 20 en columna en gel de sílice (Eluyendo con Hexanos/EtOAc 3:2),
 para obtener 17g de del compuesto del título racémico.

El material racémico es sometido a una purificación
 quiral (columna Chiralpak™, hex-DMEA (0.2%)/ IPA 6:4 como
 eluyente) para proporcionar 8.28g del isómero quiral deseado
 25 (isómero B). EM (m/e): 529 (M+1).

Etapa 11

Ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico

5

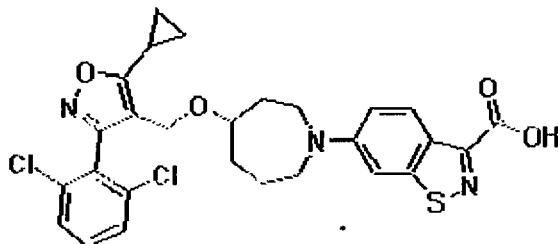


A una solución de 8.28g (15.64mmol) de éster
10 etílico del ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-
isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico (Isómero B) en 50
mL de etanol y 150 mL de tetrahidrofurano, se agregó
hidróxido de potasio (55.16g, 78.19mmol). La mezcla
resultante se agitó a 60°C por 14 horas. La mezcla se enfrió
15 a temperatura ambiente y acidificó con 2N HCl a pH 5-6. El
solvente se removió bajo vacío, la suspensión resultante se
diluyó con CH₂Cl₂ (150 mL) y se lavó con agua (2 x 80 mL). La
capa orgánica se secó (MgSO₄), filtró y concentró para
proporcionar 7.76 g del compuesto del título como un sólido
20 blanco (98%). EM (m/e): 501(M+1).

25

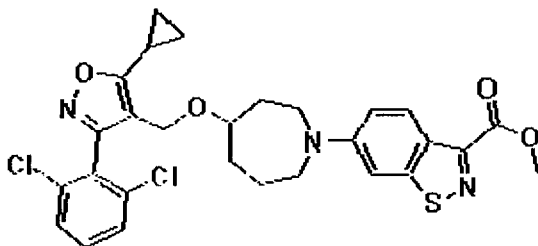
Ejemplo 34

Ácido 6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico



Etapa 1

10 Preparación de Intermediario 34A: 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo



A un matraz secado en horno, purgado con argón, se agregó 4-((azepan-4-iloxi)metil)-5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol (0.51 g, 1.34 mmol), 6-bromobenzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo (0.30 g, 1.10 mmol), carbonato de cesio (0.51 g, 1.56 mmol), X-Phos (0.04 g, 0.084 mmol), xileno (10 ml) y Pd₂(dba)₃ (0.025 g, 0.028 mmol). Se purgó la mezcla con argón y se calentó a 130 °C hasta que los materiales de partida son consumidos como se confirma por TLC. Se enfrió la mezcla de reacción a

temperatura ambiente, se filtró a través de celite y concentró in vacuo. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 6:4 hexano/acetato de etilo para proporcionar 0.30 g (47.0%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. ER/EM m/z 571.11 (M+1).

Los compuestos listados en la tabla 4 son preparados esencialmente como se describe en el Ejemplo 34, Etapa 1 usando los intermediarios de bromuro y amina apropiados (reactivos). Las Preparaciones 1 y 2 usan S-Phos (0.075 eq) y BINAP (0.075 eq) en lugar de X-Phos (0.075 eq) - el cual se usó en todas las otras preparaciones en la tabla 4.

TABLA 4

Prep No	Nombre	Datos
35A	4-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-2-metilbenzoato de metilo Metil	ER/EM (M+1) 529.16
36A	3-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzoato de metilo	ER/EM (M+1) 515.12
37A	6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxilato de metilo	EP/EM (M+1) 571.13
38A	5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo	ER/EM (M+1) 571.09
39A	5-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxilato de metilo	ER/EM (M+1) 568.26

5

10

Prep No	Nombre	Datos
40A	6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofen-2-carboxilato de metilo	ER/EM (M+1) 571.12
41A	6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxilato de metilo	ER/EM (M+1) 568.25
42A	4-(4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metoxi)azepan-1-il)benzoato de metilo	ER/EM (M+1) 516.15
43A	4-(4-((1-(2,6-diclorofenil)-4-isopropil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)metoxi)azepan-1-il)benzoato de metilo	ER/EM (M+1) 517.15
44A	4-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzoato de metilo	ER/EM (M+1) 522.10
45A	6-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-carboxilato de metilo	ER/EM (M+1) 584.30
46A	6-(4-((5-ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofen-3-carboxilato de etilo	ER/EM (M+1) 601.26

15

Etapas 2

Ácido 6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxílico

20

25

Se agregó hidróxido de potasio (0.118 g, 2.10 mmol) a una solución de 6-(4-((5-ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[d]isotiazol-3-carboxilato de metilo (0.30 g, 0.52 mmol) en etanol (2ml) y tetrahidrofurano (6 mL). La mezcla se agitó a 60 °C por 24 h y se concentró en vacuo. El residuo se disolvió en agua (8ml), acidificó a pH~5 con 1 N HCl y extrajo con diclorometano (2x10ml). Los extractos

orgánicos son secados sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó en vacuo para proporcionar 0.15 g (51.0 %) del compuesto del título como un sólido blanco. ER/EM m/z 558.06 (M+1).

5 Los compuestos listados en la tabla 5 son preparados esencialmente como se describe en la preparación de Ejemplo 34, Etapa 2, usando los ésteres de las preparaciones 35A-46A.

10 TABLA 5

	No. Ej.	Nombre	Datos
	35	ácido 4-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-2-metilbenzoico	EP/EM (M+1) 514.14
15	36	ácido 3-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzoico	ER/EM (M+1) 501.14
	37	ácido 6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indazol-3-carboxílico	ER/EM (M+1) 555.22
20	38	ácido 5-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofen-2-carboxílico	ER/EM (M+1) 557.11
	39	ácido 5-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxílico	ER/EM (M+1) 554.25

25

223

5

10

15

20

25

No. Ej.	Nombre	Datos
40	ácido 6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofen-2-carboxílico	ER/EM (M+1) 557.07
41	ácido 6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2,6-diclorofenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxílico	ER/EM (M+1) 554.17
42	ácido 4-(4-((1-(2,6-Diclorofenil)-4-isopropil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)metoxi)azepan-1-il)benzoico	ER/EM (M+1) 502.19
43	ácido 4-(4-((1-(2,6-Diclorofenil)-4-isopropil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-il)metoxi)azepan-1-il)benzoico	ER/EM (M+1) 503.16
44	4-(4-((5-Ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzoico ácido	ER/EM (M+1) 517.18
45	6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)-1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-carboxílico ácido	ER/EM (M+1) 570.27
46	6-(4-((5-Ciclopropil-3-(2-(trifluorometoxi)fenil)isoxazol-4-il)metoxi)azepan-1-il)benzo[b]tiofen-3-carboxílico ácido	ER/EM (M+1) 573.07

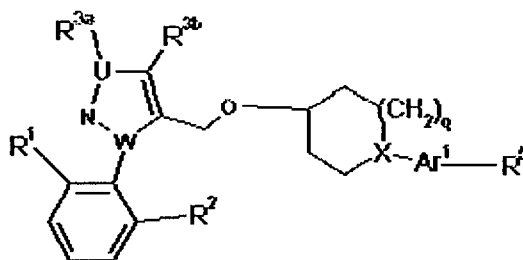
REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones.

5

1. Un compuesto de fórmula

10



caracterizado porque:

q es 1 ó 2,

R¹ es cloro, fluoro, o trifluorometoxi;

15 R² es hidrógeno, cloro, fluoro, o trifluorometoxi;

R³ᵇ es trifluorometilo, ciclopropilo o isopropilo;

X es C o N, siempre que cuando X es C, q es 1;

Ar¹ se selecciona del grupo que consiste de benzoisotiazolilo, benzotienilo, indazolilo, indolilo, naftilo, fenilo y
20 piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo; o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ es cloro o
25 trifluorometoxi y R² es hidrógeno o cloro; o una sal o

enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó reivindicación 2, caracterizado porque R^1 y R^2 ambos son cloro o en donde R^1 es trifluorometoxi y R^2 es hidrógeno; o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R^{3b} es ciclopropilo o isopropilo; o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^{3b} es ciclopropilo; o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque Ar^1 es 6-benzoisotiazol, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 6-indazolilo, 5-indolilo o 6-indolilo, 4-fenilo y 2-piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo o fenilo; o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque Ar^1 es 6-benzoisotiazolilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 6-indazolilo, 5-indolilo o 4-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo; o una sal o enantiómero del mismo

farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el grupo Ar^1 es 5-benzotienilo, 6-benzotienilo, 5-indolilo, 6-indolilo o 4-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con metilo; o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque q es 1 y X es N; o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 8, caracterizado porque q es 1 y X es C; o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque q es 2 y X es N; o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es cloro o trifluorometoxi; R^2 es hidrógeno o cloro; R^{3b} es ciclopropilo; X es C o N y el grupo Ar^1 es 4-fenilo, 2-piridinilo, 6-indolilo o 6-benzotienilo cada uno opcionalmente sustituido con metilo.

13. Un compuesto de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de

ácido 5-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico,

5 ácido 5-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico,

ácido 5-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-bifenil-2-carboxílico,

10 ácido 4-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-naftalen-1-carboxílico,

ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-3-metil-benzoico,

15 ácido 4-{4-[5-Isopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico,

ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico,

ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico,

20 ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico,

ácido 4-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-2-metil-benzoico,

25 ácido 4-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzoico,

ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-
isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-
carboxílico,

5 ácido 6-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-
isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzo[b]tiofen-3-
carboxílico,

ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-
fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-
3-carboxílico,

10 ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-
isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-
carboxílico,

ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-
isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-benzo[b]tiofen-3-
15 carboxílico,

ácido 4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-
isoxazol-4-ilmetoxi]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipyridinil-
5'-carboxílico,

ácido 4-{4-[3-(2,6-Dicloro-fenil)-5-isopropil-
20 isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-3-metil-benzoico,

ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-
isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico,

ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-
isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-1-metil-1H-indol-3-
25 carboxílico,

ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzo[b]tiofen-3-carboxílico,

5 ácido Trans-4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico,

ácido Trans-4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico,

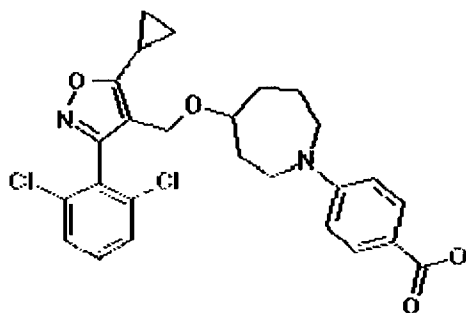
10 ácido Trans-6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico, y

ácido Cis-6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2-trifluorometoxi-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico;

15 o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

14. El compuesto del ácido 4-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-azepan-1-il}-benzoico

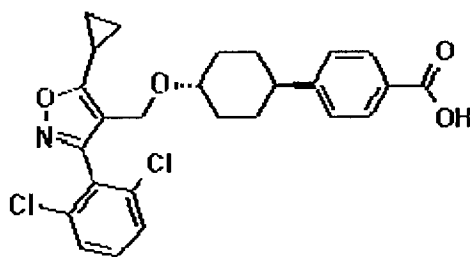
20



25

o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

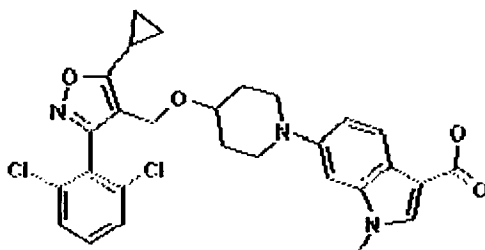
15. El compuesto del ácido trans-4-{4-[5-ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-ciclohexil}-benzoico



10

o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

16. El compuesto del ácido 6-{4-[5-Ciclopropil-3-(2,6-dicloro-fenil)-isoxazol-4-ilmetoxi]-piperidin-1-il}-1-metil-1H-indol-3-carboxílico ácido



20

o una sal o enantiómero del mismo farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para tratar dislipidemia y enfermedades relacionadas, caracterizado porque comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un

compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 a un paciente en necesidad del mismo.

18. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera
5 de las reivindicaciones 1 a 16 y un portador, diluyente o excipiente.

19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para uso en terapia.

20. Un compuesto de conformidad con cualquiera de
10 las reivindicaciones 1 a 16 para uso en el tratamiento de dislipidemia y enfermedades relacionadas.

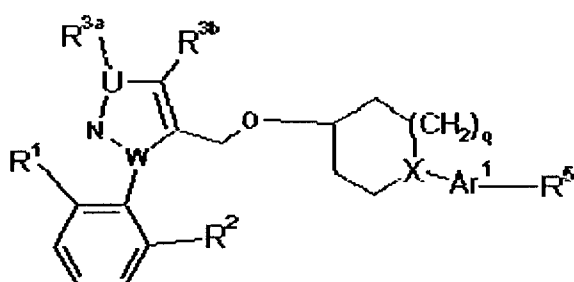
15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula



10 en donde las variables son como se definen en este documento y sus composiciones farmacéuticas y métodos para uso se describen como útiles para tratar dislipidemia y enfermedades relacionadas a dislipidemia.

15

20

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

16 MAY 2009

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No
PCT/US2008/069719

International filing date (day/month/year)
11.07.2008

Priority date (day/month/year)
16.07.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D261/08 C07D413/12 A61K31/42 A61P3/06

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA



European Patent Office
D-80699 Munich
Tel. +49 89 23693 - 0 Tx. 523655 epmu d
Fax. +49 89 23693 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Goss, Ilaria

Telephone No. +49 89 23693-8292



239

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/069719

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2008/069719

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Claim 17 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Reference is made to the following document/s/:

- D1: WO 2004/048349 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; BOGGS SHARON D [US]; COLLINS JON L [US];) 10 June 2004 (2004-06-10) cited in the application
- D2: WO 2007/092751 A (LILLY CO ELI [US]; BELL MICHAEL GREGORY [US]; GENIN MICHAEL JAMES [US]) 16 August 2007 (2007-08-16) cited in the application
- D3: WO 2007/140174 A (LILLY CO ELI [US]; BELL MICHAEL GREGORY [US]; DOTI ROBERT ANTHONY [US]) 6 December 2007 (2007-12-06) cited in the application
- D4: WO 2007/140183 A (LILLY CO ELI [US]; BELL MICHAEL GREGORY [US]; DOTI ROBERT ANTHONY [US]) 6 December 2007 (2007-12-06) cited in the application

Novelty

Only D1 has been published in time and represent the only relevant prior art document. The document describes farnesoid X receptor agonists showing an isoxazolyl central ring, a substituted phenyl ring at position 3 (mostly disubstituted at positions 2,6) and a phenyl ring (further substituted attached at position 4 vis an -O-CH₂- linker (all the examples show this specific combination).

The present compounds claimed according to claim 1 also show the central isoxazolyl ring substituted at position 3 by a phenyl ring and carrying at position 4 a -CH₂-O- linker. The ring attached to the oxygen atom is either a 6-membered C ring or a 6- or 7-membered N containing cyclic element. The ring is saturated and a further Ar¹ group is directly attached thereto. Novelty is mostly based on the saturated nature of the X containing ring as well as the absence of the Z linker (D1's nomenclature).

Inventive step

The problem underlying the present application resides in the provision of compounds that are believed to be potent and efficacious agonists of FXR. Such compounds would

be useful for the treatment of disorders characterized by or resulting from an undesirable lipid profile, including dyslipidemia and related disorders.

D1 represents the closest prior art and shows structural affinities with the class of compounds now claimed (the specific differences being underlined above). Data are given in terms of affinity values estimated from a plot of fluorescence v concentration of test compound added.

The compounds of general formula II, according to claim 1 are not considered a obvious modification of what already known from the prior art. In particular, the distinct elements reported under novelty as well as the specific restricted definition A1 confer non obviousness as the proposed claimed solution.

Data given on pages 15 and 16, based on *in-vitro* and *in-vivo* models, appears a support on which inventive step could be based. It has been noticed that in both assays a range is given or its general value and only for Example 7 and 9 are reported. A further clearer explanation about which compounds are meant by definition "the compounds of the invention tested..." could be further requested (in phase), so that the specific technical effect can be reasonably ascribed to the w spectrum of chemical structures claimed in claim 1.

An inventive step is at present recognized.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No. Parent No.	Publication date (day-month-year)	Filing date (day-month-year)	Priority date (if day-month-year)
WO 2007/092751	(2007-08-16)	(2007-02-02)	(2006-0
WO 2007/140174	(2007-12-06)	(2007-05-22)	(2006-0
WO 2007/140183	(2007-12-06)	(2007-05-22)	(2006-0

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/069719

Re Item VIII

Certain observations on the international application

Claim 1 only refers to compounds of general formula II as given on page 7 of the description. In the whole description, however, a reference to compounds of broader formula I is present as part of the present invention. The description is thus not in conformity with the claims as required by Rule 5.1(a)(iii) PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-17651	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2008/069713	International filing date (day/month/year) 11/07/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/07/2007	
Applicant ELI LILLY AND COMPANY			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/069719

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D261/08 C07D413/12 A61K31/42 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/048349 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; BOGGS SHARON D [US]; COLLINS JON L [US];) 10 June 2004 (2004-06-10) cited in the application examples 1-103; table I	1-20
X,P	WO 2007/092751 A (LILLY CO ELI [US]; BELL MICHAEL GREGORY [US]; GENIN MICHAEL JAMES [US]) 16 August 2007 (2007-08-16) cited in the application the whole document	1-20
X,P	WO 2007/140174 A (LILLY CO ELI [US]; BELL MICHAEL GREGORY [US]; DOTI ROBERT ANTHONY [US]) 6 December 2007 (2007-12-06) cited in the application the whole document	1-20
----- -/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 October 2008

Date of mailing of the international search report

06/11/2008

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.O. Box 5819 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/069719

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, P	WO 2007/140183 A (LILLY CO ELI [US]; BELL MICHAEL GREGORY [US]; DOTI ROBERT ANTHONY [US]) 6 December 2007. (2007-12-06) cited in the application the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/069719

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004048349 A	10-06-2004	AU 2003290700 A1 EP 1562915 A1 JP 2006515838 T	18-06-2004 17-08-2005 08-06-2006
WO 2007092751 A	16-08-2007	AU 2007212126 A1	16-08-2007
WO 2007140174 A	06-12-2007	AR 061101 A1	06-08-2008
WO 2007140183 A	06-12-2007	NONE	



Nº. 10-002335- -00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:18:50 Dep: 2020 DIR NULVASCR
Tr: 11 PATENTILYII Lve: 378 FASE NACIONAL I
AC: 411 PRESENTACIÓN Folios: 292



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá,
2020

294

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

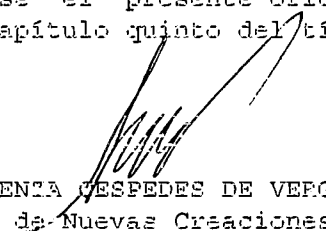
REFERENCIA	Radicación No.	10 2335
	Solicitud internacional	PCT/US2008/069719
	Fecha inicio fase nacional	16/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>U 4758</u>

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 16 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENIA PESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 ABR. 2010
adpall

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5070000
Sede CMN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5090070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia



Bogotá,
2020

295

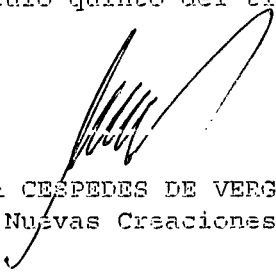
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	10 2335
	Solicitud internacional	PCT/US2008/069719
	Fecha inicio fase nacional	16/02/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	 04759

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 09 ABR, 2010
adpall