



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2178851 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

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

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.04.30
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.12.28
(86)	Europeisk søknadsnr:	08781651.8
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.11
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.04.28
(30)	Prioritet	2007.07.16 US 949974 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	Eli Lilly & Company, Lilly Corporate CenterIndianapolis, IN 46285, USA
(72)	Oppfinner	GENIN, Michael, James, 9548 Greenthread Drive Zionsville, Indiana 46077, USA AGEJAS-CHICHARRO, Francisco, Javier, Lilly S. A.Avenida de la Industria 30, E-28108 Alcobendas, Madrid, Spania BUENO MELENDO, Ana, Belen, Lilly S. A.Avenida de la Industria 30, E-28108 Alcobendas, Madrid, Spania MANNINEN, Peter, Rudolph, 717 Homestead Way Brownsburg, Indiana 46112, USA WARSHAWSKY, Alan, M., 13828 Springmill Ponds Circle, Carmel, Indiana 46032, USA
(74)	Fullmektig	Ingen

(54)	Benevnelse	Forbindelser og fremgangsmåter for å modulere fxr
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2004/048349 B1, WO-A-2007/140183 B1, WO-A-2007/140174 B1, WO-A-2007/092751 B1

Tittel: FORBINDELSER OG FREMGANGSMÅTER FOR Å MODULERE FXR**OPPFINNELSENS OMRÅDE**

5

Foreliggende oppfinnelse vedrører områdene medisinsk kjemi, farmakologi og medisin. Spesifikt vedrører oppfinnelsen nye forbindelser som er anvendbare for behandlingen av dyslipidemi og sykdommer relatert til dyslipidemi.

10

Dyslipidemi og sykdommer relatert til dyslipidemi, f. eks. aterosklerose, koronar hjertesykdom, slag osv., er hovedårsaker til død, morbiditet og økonomiske tap. Det er anerkjent at plasmalipider, spesielt kolesterolfraksjoner har en signifikant rolle i kardiovaskulær helse. Gunstig modulering av plasmalipider slik som triglyserider, HDL kolesterol og LDL kolesterol er ønskelig.

15

Mye arbeid pågår for å tilveiebringe sikre og effektive molekyllære enheter for behandlingen av sykdommer relatert til dyslipidemi. For eksempel omtaler patentsøknad WO 2004/048349 A1 forbindelser som tilsynelatende er anvendbare som farnesoid X reseptor (FXR) agonister. PCT internasjonal søknad WO2007/092751 A3 omtaler isoksazolforbindelser som er anvendbare til å modulere FXR. PCT internasjonal søknad WO 2007/140174 A2 omtaler aryltriazol-derivater som FXR modulatorer og deres fremstilling, farmasøytiske sammensetninger og anvendelse i behandlingen av dyslipidemi og relaterte sykdommer.

20

FXR agonister er ligander for en nukleær reseptor som regulerer transkripsjonen av gener som kontrollerer triglyserider, kolesterol og karbohydratmetabolisme. Til tross for de ovenfor nevnte anstrengelsene og andre, er det et behov for å oppdage og å utvikle forbindelser som antas å være potente og effektive (basert på *in-vitro* og *in-vivo* modeller) agonister av FXR. Slike forbindelser ville være anvendbare for behandlingen av lidelser som er karakterisert ved, eller som er et resultat av, en uønsket lipidprofil som inkluderer dyslipidemi og relaterte sykdommer, f. eks. aterosklerose.

25

30

Forbindelsene i følge den foreliggende oppfinnelse er agonister av FXR. Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse er anvendbare til på en fordelaktig måte, å forandre lipidprofiler som inkluderer, men som ikke er begrenset til, å senke totalkolesterolnivåer, senke LDL kolesterolnivåer, senke VLDL kolesterolnivåer, øke HDL kolesterolnivåer og/eller å senke triglyseridnivåer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse i følge foreliggende oppfinnelse og en farmasøytisk akseptabel bærer.

5 Den foreliggende oppfinnelse vedrører også forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse for anvendelse i terapi, spesielt for anvendelse til å behandle dyslipidemi og relaterte sykdommer. Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse, for anvendelse til å behandle aterosklerose.

10 Foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelsen av en forbindelse i følge foreliggende oppfinnelse i fremstillingen av et medikament for behandlingen av dyslipidemi eller relaterte sykdommer. Foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelsen av en forbindelse i følge foreliggende oppfinnelse i fremstillingen av et medikament for behandlingen av aterosklerose.

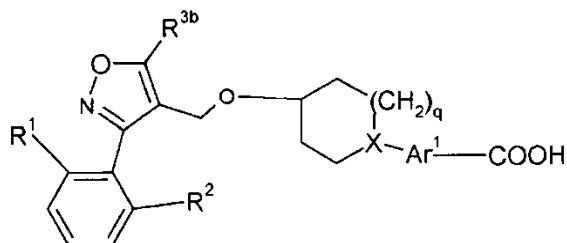
15 Uttrykket "dyslipidemi" som anvendt her refererer til en abnormalitet i eller til unormale mengder av lipider og lipoproteiner i blodet og de resulterende sykdomstilstandene, er forårsaket av, forverres av eller er en følge av slike abnormaliteter (se *Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 29nde utgave, W.B Saunders publishing Company, New York, NY*). Sykdomstilstander som omfattes innenfor denne definisjonen av dyslipidemi som anvendt her, inkluderer hyperlipidemi, hypertriglyseremi, lav plasma HDL, høy plasma LDL, høy plasma VLDL, leverkolestase og hyperkolesterolemi.

20 Frasen "sykdommer relatert til dyslipidemi" som anvendt her, refererer til sykdommer som inkluderer, men som ikke er begrenset til, aterosklerose, trombose, koronar hjertesykdom, slag og høyt blodtrykk. Sykdommer relatert til dyslipidemi inkluderer også metabolske sykdommer slik som fedme, diabetes, insulinresistens og komplikasjoner av dem. Komplikasjoner av diabetes inkluderer, men er ikke begrenset til, diabetisk retinopati.

25 Som anvendt her betyr uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" en mengde av en forbindelse som er del av en godkjent terapeutisk kur eller som er bestemt av en som er kvalifisert til å skrive ut resepter til å bli tatt som ordinert for å behandle en tilstand som her er beskrevet.

30 Forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse kan inneha et eller flere chirale sentere og kan dermed eksistere i optisk aktive former. Alle slike optisk aktive former eller stereoisomerer er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse. Hvis en bestemt stereoisomer er ønsket kan den fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som er velkjente i fagfeltet.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbindelse med formel



5 hvor:

q er 1 eller 2;

R¹ er klor, fluor eller trifluormetoksy;

R² er hydrogen klor, fluor eller trifluormetoksy;

R^{3b} er trifluormetyl, cyklopropyl eller isopropyl;

10 X er C eller N, forutsatt at når X er C, er q lik 1;

Ar¹ er valgt fra gruppen som består av indolyl, benzotienyl, naftyl, fenyl, benzoisotiazolyl, indazolyl og pyridinyl, hver valgfritt substituert med metyl eller fenyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller enantiomer derav.

15 En foretrukket forbindelse i følge oppfinnelsen er en forbindelse hvor R¹ er klor eller trifluormetoksy og R² er hydrogen eller klor. Det er foretrukket at R¹ og R² begge er klor eller at R¹ er trifluormetoksy og R² er hydrogen.

En foretrukket forbindelse i følge oppfinnelsen er en forbindelse hvor R^{3b} er cyklopropyl eller isopropyl. Det er foretrukket at R^{3b} er cyklopropyl.

20 En foretrukket forbindelse i følge oppfinnelsen med formelen hvor Ar¹ er 6-benzoisotiazolyl, 5-benzotienyl, 6-benzotienyl, 6-indazolyl, 5-indolyl eller 6-indolyl, 4-fenyl og 2-pyridinyl, hver valgfritt substituert med metyl eller fenyl. Det er foretrukket at Ar¹ er 6-benzoisotiazolyl, 5-benzotienyl, 6-benzotienyl, 6-indazolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, eller 4-fenyl, hver valgfritt substituert med metyl. Mest foretrukket Ar¹ gruppe er 5-benzotienyl, 6-benzotienyl, 5-indolyl, 6-indolyl
25 eller 4-fenyl, hver valgfritt substituert med metyl.

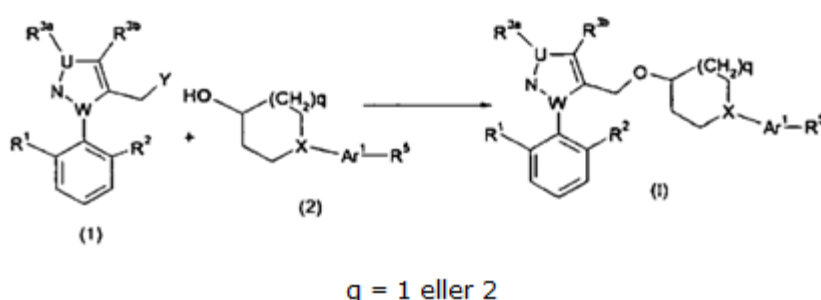
En foretrukket forbindelse i følge oppfinnelsen er en forbindelse hvor q er 1 og X er N.

En foretrukket forbindelse i følge oppfinnelsen er en forbindelse hvor q er 1 og X er C.

30 En foretrukket forbindelse i følge oppfinnelsen er en forbindelse hvor q er 2 og X er N.

Forbindelsene i følge oppfinnelsen kan fremstilles ved kombinasjonen av en rekke trinnvise fremgangsmåter kjent i fagfeltet inkludert de som er beskrevet under. Forbindelser fremstilles i henhold til skjemaene under når en isoksazolring spesifikt fremstilles. Produktene i hvert trinn i skjemaene kan utvinnes ved hjelp av konvensjonelle fremgangsmåter inkludert ekstraksjon, evaporering, presipitering, kromatografi, filtrering, triturering, krystallisering og lignende. I skjemaet under er alle substituentene, med mindre annet er angitt, som tidligere definert og alle egnede reagenser er velkjente og verdsatte i fagfeltet.

Skjema



Skjema 1 viser reaksjonen til en egnet forbindelse med formel (1) med en egnet forbindelse med formel (2) for å gi en forbindelse i følge foreliggende oppfinnelse hvor X er N.

En egnet forbindelse med formel (1) hvor R^1 , R^2 , R^{3b} og q er definert her og Y er en utgående gruppe og en egnet forbindelse med formel (2) er dermed en hvor R^5 og Ar^1 er som definert i formel (I) eller en gruppe som gir opphav til R^5 som definert i formel (I), for eksempel ved dannelsen av en ester, amid, sulfonamid eller en syre reagerer for å danne forbindelsen med formel (I) med egnede beskyttelser og/eller avbeskyttelser eller andre prosesseringstrinn kjent for fagfolk i fagfeltet eller som er omtalt her. Egnede utgående grupper er velkjente i fagfeltet og inkluderer halider, spesielt klor, brom og jod; og sulfonatestere slik som brosyl, tosyl, metansulfonyl og trifluormetansulfonyl.

For eksempel omsettes en forbindelse med formel (1) med en forbindelse med formel (2) i et egnet løsemiddel slik acetonitril, dimetylformamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, pyridin, metyletylketon og lignende. Som vil forstås blir et overskudd av en egnet base slik som natriumhydrid, kaliumkarbonat, kalium t-butoksid, natriumkarbonat, cesiumkarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin vanligvis anvendt i reaksjonen. Slike reaksjoner utføres vanligvis ved tem-

peraturer fra ca romtemperatur til om lag tilbakestrømningstemperaturen av det valgte løsemidlet og anvender vanligvis 1 til 2 ekvivalenter av forbindelsen med formel (2). I tillegg kan opp til 2 ekvivalenter av en krone-eter, 18-krone-6 for eksempel, tilsettes for å lette reaksjonen og en mikrobølge er foretrukket som varmeapparat når $R^{3b} = iPr$. Forbindelser hvor R^5 er en ester kan omdannes til forbindelser med formel (I) hvor R^5 er en syre, via fremgangsmåter som er velkjente for fagpersoner. For eksempel hydrolyse av enkle alkylestere i egnede løsemidler slik THF, acetonitril, metanol, etanol, vannblandinger av dem ved temperaturer fra ca 25-100 °C med egnede baser som inkluderer for eksempel NaOH, LiOH og KOH. I en modifikasjon av denne hydrolysefremgangsmåte kan et mikrobølgeapparat anvendes som energi/varmekilde, spesielt når esteren er sterisk hindret. For eksempel er en laboratiemikrobølge som bruker den laveste effektinnstillingen ved ca 125 °C i ca 20 minutter i løsemiddelblandinger beskrevet over, anvendbar. Når R^5 er en t-butylester kan den korresponderende syren dannes under sure betingelser som velkjent for fagfolk.

I et valgfritt trinn blir et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med formel (I) dannet. Dannelsen av farmasøytisk akseptable salter er velkjent og verdsatt i fagfeltet. Se f. eks. 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.

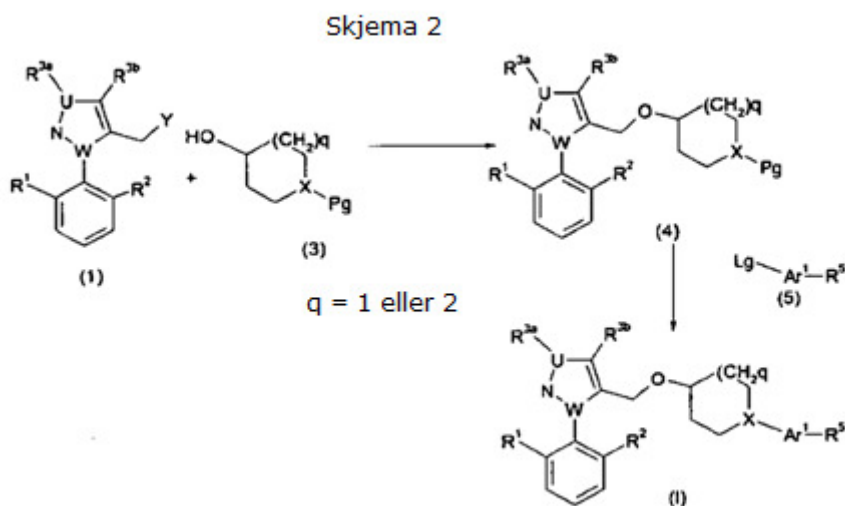
Som lett vil bli verdsatt kan forbindelser med formel (1) og (2) lett fremstilles ved hjelp av fremgangsmåter som er velkjente og etablerte innen fagfeltet inkludert fremgangsmåter og prosedyrer som er lignende de som er beskrevet her. For eksempel blir isoksazolforbindelser med formel (1) hvor $U = O$ og $W = C$ fremstilt ved reaksjonen mellom eventuelt substituerte benzaldehyder og hydroksylamin i nærværet av en egnet base slik som trietylamin etterfulgt av klorering med et egnet kloreringsmiddel slik som N-klorosuksinimid for å gi kloroksimer (se for eksempel *J. Med. Chem.* 2000, 43 (16), 2971-2974). Reaksjon mellom kloroksimene og en egnet beta-ketoester under basiske betingelser med en egnet base, slik som trietylamin eller natriummetoksid gir de nest siste isoksazolesterne. Isoksazolesterne kan reduseres til alkoholforbindelser med formel (1) ved hjelp av velkjente fremgangsmåter (f. eks. DIBAL-H, LAH) og deretter bli omdannet til en utgående gruppe slik som for eksempel en halid utgående gruppe.

Forbindelser med formel (2) fremstilles ved karbon-nitrogen bindingsdannel-

se/koplingsreaksjoner. For eksempel gir reaksjon mellom et egent piperidinderivat og et fluorbenzen under nukleofile aromatisk substitusjonsbetingelser i egnet løsemiddel, slik som acetonitril, ved å anvende en base, slik som kaliumkarbonat, ved temperaturer i området romtemperatur til tilbakestrømmingstemperatur av løsemidlet, en forbindelse med formel 2 hvor X er N; q er 1; og Ar¹ er fenyl. Alternativt kan egnede piperidiner omsettes med aarylhalider under palladiummedierte koblingsbetingelser i løsemidler slik som dioksan ved temperaturer i området fra romtemperatur til 120 °C for å gi forbindelser med formel (2). Alternativt kan egnede piperidiner omsettes med aarylhalider under kopppermedierte koblingsbetingelser i løsemidler slik som dimetylsulfoksid ved temperaturer i området fra 85 °C til 120 °C for å gi forbindelser med formel (2). Det er også anerkjent at trinnene som er nødvendig for å fremstille en forbindelse med formel (I) kan utføres i en hvilken som helst rekkefølge, inkludert for eksempel reaksjon mellom en partiell forbindelse med formel (2) og en forbindelse med formel (1) slik at den senere utførte karbon-nitrogen bindingsdannelse/koplingsreaksjonen tilveiebringer en forbindelse med formel I. Mer spesifikt kan en forbindelse med formel (3) reagere med en forbindelse med formel (1) som beskrevet over for å gi forbindelser med formel (4) som etter avbeskyttelse kan omdannes til forbindelser med formel (I) via karbon-nitrogen bindingsdannelsesreaksjoner med forbindelser med formel (5) (skjema 2). Forbindelser med formel (5) kan kjøpes eller fremstilles fra kjøpte intermediater. For eksempel kan 6-bromindol-3-karboksytsyren kjøpes og omdannes til metyl- eller t-butyl -esterderivatet. 6-bromindol-3-karboksytsyren, metyl esterderivatet kan benyttes direkte i koplingsreaksjonen med aminet som beskrevet her. 6-bromindol-3-karboksytsyren, t-butyl esterderivatet kan anvendes i C-N koblingsreaksjonen beskrevet her eller foretrukket kan den omdannes til jodderivatet ved å anvende for eksempel NaI og CuI i nærværet av en egnet base og løsemiddel ved å anvende fremgangsmåter kjent for fagfolk. Alternativt kan metylesterderivatet av 6-bromindol-3-karboksytsyren anvendes som brom. En fagperson vil forstå at forskjellige beskyttende grupper og/eller forskjellige utgående grupper kan være bedre egnet for bestemte Ar¹ substrater.

En fagperson kjenner også til at det er mange fremgangsmåter for karbon-nitrogen bindingsdannende reaksjoner som for eksempel inkluderer å anvende koppper (I) jodid og en egnet organisk base, ved å anvende en palladiumkatalysator slik som Pd₂(dba)₃, i nærværet av ligander slik som S-Fos, X-Fos eller BI-

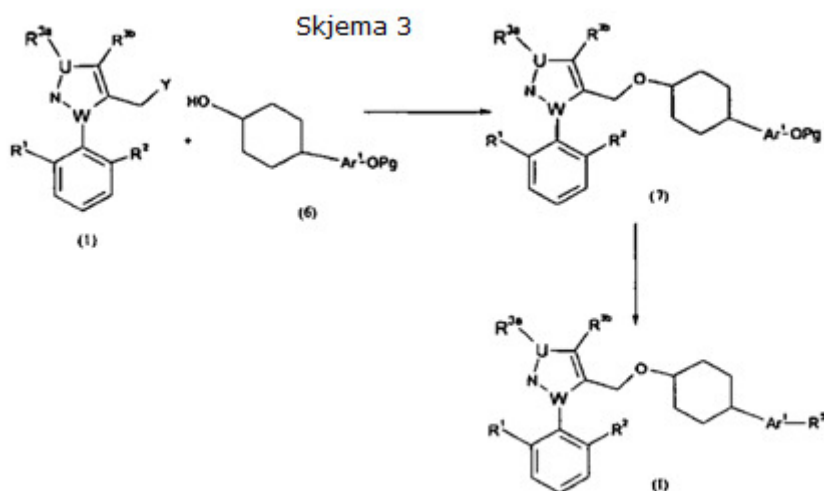
NAP, ved å anvende en uorganisk base slik som cesiumkarbonat og et egnet løsemiddel slik som xylen for å generere forbindelser med formel (I).



5

Forbindelser med formel 3 hvor q er 2 blir generelt fremstilt fra det kommersielt tilgjengelige azepan-4-on eller beskyttet derivat av den. Azepan-4-on beskyttes for eksempel som *t*-butylkarbamater ved reaksjon med di-*t*-butyldikarbonat for å danne det Boc-beskyttede derivatet. Det beskyttede intermediet blir så redusert til alkoholen under betingelser som er velkjente i fagfeltet for å gi forbindelsen med formel 3 hvor q er 2. En fagperson er i stand til å få tilgang til forbindelser med formel 3 ved å følge fremgangsmåter omtalt her og/eller som er tilgjengelige i gjeldende referanse kilder.

Skjema 3 skisserer reaksjonen av en egnet forbindelse med formel (1) med en egnet forbindelse med formel (6) for å gi forbindelser med formel (I) hvor $X = \text{CH}$.



En egnet forbindelse med formel (1) hvor R^1 , R^2 , R^{3b} og q er definert her og Y er en utgående gruppe og en egnet forbindelse med formel (6) er en hvor R^5 , X er CH og Ar^1 er som definert i formel (I) eller en gruppe som gir opphav til R^5 som definert i formel (I), for eksempel ved dannelse av en ester eller syre som reagerer og danner forbindelsen med formel (I) med egnede beskyttelser og/eller avbeskyttelser eller andre prosesseringstrinn kjent for fagfolk i fagfeltet eller omtalt her. Egnede utgående grupper er velkjente i fagfeltet og inkluderer halider, spesielt klor, brom og jod; og sulfonatestere, slik som brosyl, tosyl, metansulfonyl og trifluorometansulfonyl.

For eksempel omsettes en forbindelse med formel (1) med en forbindelse med formel (6) i et egnet løsemiddel, slik som acetonitril, dimetylformamid, dimetylsulfoksid, tetrahydrofuran, pyridin, metyletylketon og lignende. Som lett vil forstås blir et overskudd av en egnet base vanligvis anvendt i reaksjonen, inkludert natriumhydrid, kaliumkarbonat, kalium t-butoksid, natriumkarbonat, cesiumkarbonat, natriumbikarbonat, trietylamin, diisopropyletylamin. Slike reaksjoner blir vanligvis utført ved temperaturer rundt romtemperatur til om lag tilbakestrømningstemperaturen til det valgte løsemidlet og anvender vanligvis 1 til 2 ekvivalenter av forbindelsen med formel (1).

I tillegg blir forbindelser med formel (7) omdannet til forbindelser med formel (I) hvor R^5 er en ester. Dermed gir avbeskyttelse av forbindelser med formel (7) intermediat fenolforbindelser etterfulgt av reaksjon med trifluorometansulfonsyreanhydrid, intermediat triflater. Slike dannelser av triflater blir vanligvis utført

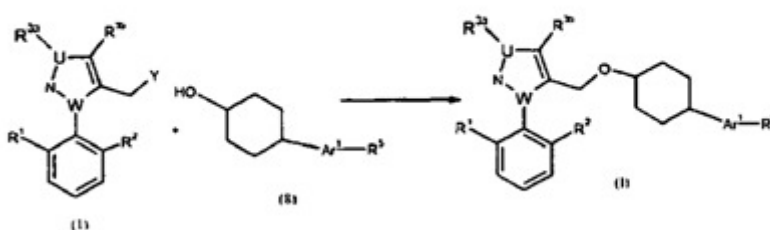
i diklormetan med pyridin som base ved temperaturer fra -20 °C til RT. Triflate-
ne kan så omsettes med karbonmonoksid i nærværet av palladiumacetat og 1,4-
bis(difenylfosfino)butan for å gi de karbonylerte produktene med formel (I) hvor
R⁵ er en ester.

I tillegg kan de nest siste forbindelsene med formel (I) hvor R⁵ er en ester
omdannes til forbindelser med formel (I) hvor R⁵ er en syre.

I et valgfritt trinn blir et farmasøytisk akseptabelt salt av en forbindelse med
formel (I) dannet. Dannelsen av salter er velkjent og forstått i fagfeltet.

Som lett vil forstås kan forbindelser med formel (6) fremstilles ved hjelp av
fremgangsmåter som er velkjente og etablerte i fagfeltet inkludert fremgangs-
måter og prosedyrer lignende de som er beskrevet her. Forbindelser med formel
(6) fremstilles ved karbon-karbon bindingsdannelse/koblingsreaksjoner. For ek-
sempel kan en egnet substituert cykloheksanonalkohol omdannes til vinyltriflatet
under velkjente betingelser og deretter omdannes til vinylboronat. Boronatet kan
så omsettes med arylbromider, for eksempel under Suzuki betingelser, for å gi
de nødvendige arylcykloheksenene som kan reduseres med hydrogen og kataly-
tisk palladium på karbon for å gi forbindelser med formel (6). Det er også aner-
kjent at trinnene som kreves for å fremstille en forbindelse med formel (I) kan
utføres i en hvilken som helst rekkefølge inkludert for eksempel å la en forbin-
delse med formel (8) reagere med en forbindelse med formel (1). Mer spesifikt
kan en forbindelse med formel (8) omsettes med en forbindelse med formel (1)
som beskrevet over for å gi forbindelser med formel (I) hvor X = CH (skjema 4).
Forbindelser med formel (8) kan fremstilles på en lignende måte som for forbin-
delser med formel (6) over.

Skjema 4



Som lett vil forstås er trinnene for å fremstille forbindelsene i følge oppfin-

nelsen avhengige av den spesielle forbindelsen som syntetiseres, utgangsforbindelsen og den relative labiliteten til de substituerte delene. Det blir også overveid om forskjellige beskyttelses- og avbeskyttelsestrinn er nødvendige eller gunstige for å utføre reaksjonene over. Valget og anvendelsen av egnede beskyttende grupper er velkjent og forstått i fagfeltet (se for eksempel *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Visse forbindelser i følge oppfinnelsen eksisterer som faste amorfe eller krystallinske former. En forbindelse i følge oppfinnelsen kan også eksistere i flere krystallinske former hvor en eller flere krystallinske former er foretrukket over andre fordi de har flere ønskelige egenskaper, slik som for eksempel forbedret løselighet, forbedret biotilgjengelighet og/eller forbedret stabilitet. Alle slike krystallinske former er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

ANALYSE

De følgende analyseprotokollene og resultatene viser anvendelsen, *in vitro* og *in vivo* effektiviteten av forbindelsene og/eller fremgangsmåtene i følge foreliggende oppfinnelse og blir tilveiebrakt for formålet med å illustrere og er ikke ment å være begrensende på noen måter.

De følgende forkortelsene anvendt her er definert som følger. "LDL" er: lav tetthets lipoprotein; "HDL" er høy tetthets lipoprotein; "VLDL" er veldig lav tetthets lipoprotein; "LDLR-/-" er lav tetthets lipoprotein reseptor mangel; "DMEM" er Dulbecco's Modified Eagle's Medium; "GAPDH" er glyseraldehyd-3-fosfatdehydrogenase; "NaCMC" er natriumkarboksymetylcellulose; "SLS" er natriumlaurylsulfat; "FPLC" er rask protein væskechromatografi; "PBS" er fosfatbufret saltvann; "VLDL-C" er veldig lav tetthets lipoprotein-kolesterol; "HDL-C" er høy tetthets lipoprotein-kolesterol; "CMV" er cytomegalovirus. "RT" eller "rt" indikerer romtemperatur.

Human FXR/FXR-Respons Element Luciferase Reporter kotransfeksjonsanalyse

Forbindelser i følge foreliggende oppfinnelse er testet ved å anvende den humane FXR/FXR-Respons Element Luciferase Reporter kotransfeksjonsanalysen. Analysen er utført vesentlig som beskrevet i *J. Biological Chem.* 2006, 281 (52), 39831-39838, med unntak av at 10 µg totalt DNA pr million celler anvendes. En fagperson er i stand til å utføre denne analyse uten unødvendig eksperimentering.

Eksemplifiserte forbindelser i følge oppfinnelsen ble funnet å være potente ved å anvende denne analyse idet de viser EC_{50} verdier i området ca 75 til ca 2590 nM. For eksempel viste forbindelsen i eksempel 7 en EC_{50} på 220 nM.

5 **FXR-SRC-1 kofaktor rekrutteringsanalyse**

Forbindelser evalueres med en FXR-SRC-1 kofaktor rekrutteringsanalyse ved å anvende Alfa (forsterket luminescensproksimitet homogen analyse) Screen teknologi i følge produsentens instruksjoner (Perkin Elmer Corporation, Norwalk, CT, USA) ved forskjellige konsentrasjoner. Bland renset 6-HIS-merket humant FXR ligand-bindingsdomene (aminosyrer 242-472), renset GST-merket humant SRC-1 nukleær reseptor-interagerende domene (aminosyrer 220-394), nikkel Chelat donorkuler (Perkin Elmer Corporation) og anti-GST antistoff akseptorkuler (Perkin Elmer Corporation) sammen og alikvoter 12 μ L pr brønn i 384 brønners plater. Tilsett forbindelser i 3 μ L pr brønn i et totalt analysevolum på 15 μ L og inkuber ved romtemperatur i mørket i 4 timer. Etter inkubering vil forbindelser som binder FXR og induserer interaksjon mellom FXR og SRC-1 (tilgjengelig fra Invitrogen Corporation Carlsbad, CA, USA) å bringe de to kuletypene i nærhet av hverandre og generere luminescens som blir kvantitert. Beregn EC_{50} verdier. Eksemplifiserte forbindelser i følge oppfinnelsen ble funnet å være effektive i SRC-1 FXR interaksjonsanalysen med EC_{50} verdier på ca 38-5200 nM. For eksempel utviste forbindelsen i eksempel 7 en EC_{50} på ca 325 nM.

LDLR-/-serum lipidmodulering

Akklimatiser dyrene i to uker før studiestart. Hold musene på en 12:12 timers lys-mørke syklus ved 21 °C. Tilveiebring deionisert vann ad libitum og hold musene i to uker på "vestlig diett" TD 88137 Diett (42 % fett, 0,15 % kolesterol, Harlan Tcklad, Madison, WI. USA) ad libitum. Optimaliser grupper på fem ti ukers gamle LDLR-/- hann-mus basert på serumtriglyserid og kolesterolnivåer. Doser gruppene en gang om dagen med oral sonde med forskjellige doser av testforbindelsen oppløst i 5 % EtOH/5 % polyetylenglykol 660 12-hydroksystearat (Solutol® HS 15 (tilgjengelig fra Univar, UK og BASF AG, Tyskland) i NaCMC (1 %), SLS (0,5 %), antiskum (0,05 %), polyvinylpyrrolidon (0,085 %) i syv dager. Samle blod ved hjertepunktering etter kvelning i et CO₂ kammer. Mål serumtriglyserider, glukose og total kolesterol ved å anvende standard klinisk-kjemiske instrumenter og reagenser. Analyser sammenslåtte serumprøver med FPLC analyse for lipoprotein kolesterol fraksjonsverdier (VLDL,

LDL og HDL) ved separering på en størrelseseksklusjonskolonne med et in-line bestemmelse av kolesterol. Separer lipoproteinfraksjoner ved hjelp av FPLC, og kvantifiser kolesterol med et in-line deteksjonssystem. Sett 35 µL plasmaprøve/50 µL sammenslått prøve på en Superose 6 HR 10/30 størrelseseksklusjonskolonne (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ, USA) og eluer med PBS, pH 7.4 (fortynnet 1:10) som inneholder 5 mM EDTA ved 0,5 ml/min. Kolesterolreagens (tilgjengelig fra Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA) ved 0,16 ml/min blandes med kolonneeffluenter gjennom en T forbindelse; blandingen passerer så gjennom en 15 m x 0,5 mm strikket rør-reaktor (Aura Industries, New York, NY, USA) som er nedsenket i et 37 °C vannbad. Det fargede produktet som produseres i nærværet av kolesterol overvåkes i den væskestrømmen ved 505 nm og den analoge spenningen fra monitoren omdannes til et digitalt signal for samling og analyse. Forandringen i spenning som korresponderer til forandring i kolesterolkonsentrasjon plottes mot tid og arealet under kurven som korresponderer til elueringen av VLDL-C og HDL-C blir beregnet ved å anvende Turbo krom® versjon 4,12F 12 programvare (PerkinElmer Corporation). I denne analyse reduserer forbindelser i følge oppfinnelsen som testes total kolesterol med opp til 87 % og triglyserider med opp til 86 % når de doseres ved 10 mg/kg. Mer spesifikt senker forbindelsen i følge eksempel 9 total kolesterol med ca 75 % når den doseres ved 10 mg/kg.

Den spesifikke dosen til en forbindelse administrert i følge foreliggende oppfinnelse vil selvsagt bestemmes ved de bestemte omstendighetene som omgir tilfellet, inkludert for eksempel forbindelsen som administreres, administreringsruten, tilstanden til pasienten og den patologiske tilstanden som blir behandlet.

Forbindelsene i følge foreliggende oppfinnelse blir fortrinnsvis formulert som farmasøytiske sammensetninger administrert ved forskjellige ruter. Mest foretrukket er slike sammensetninger for oral administrering. Farmasøytiske sammensetninger og prosesser for fremstilling av dem, er velkjente i fagfeltet. Se f. eks. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, et al., eds., 20th ed., Lippincott, Williams and Wilkins Publishers, 2003).

Foreliggende oppfinnelse blir ytterligere illustrert ved eksemplene og fremstillingene som er beskrevet her. Betegnelsene som er anvendt i eksemplene og fremstillingene har deres normale betydninger med mindre annet er angitt. All kromatografi blir utført ved å anvende silikagel med mindre annet er angitt.

De følgende forkortelsene anvendt her er definert i følge Aldrichimica Acta, Vol 17, No. 1, 1984. Andre forkortelser er definert som følger. "MeOH" er meta-

nol; "EtOH" er etanol; "EtOAc" er etylacetat; "heks" er heksan; "DCM" er diklor-
metan; "DMEA" er dimetyletylamin; "MTBE" er metyl tertær butyleter,
"Pd₂(dba)₃" er tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0); "X-Fos" er 2-
dicykloheksylfosfino-2',4',6'-triisopropylbifenyl; "BINAP" er 2,2'-
bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl; "S-Fos" er 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-
dimetyoksybifenyl; "NBS" er N-bromsuksinimid; THF" er tetrahydrofuran; "OAc"
er acetat.

Alle forbindelser er navngitte ved å anvende ChemDraw Ultra 7,0 og 10,0 til-
gjengelig fra CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MA.

Intermediat fremstilling 1

[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-yl]-metanol

Tittelforbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i *J. Med. Chem.* **2000**,
43 (16), 29771-2974.

Intermediat fremstilling 2

2,6-Diklor-benzaldehydoksim

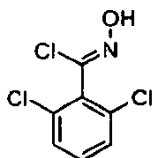
2,6-Diklor-benzaldehyd (7,0 g, 40 mmol) og hydroksylaminhydroklorid (2,16
g, 44 mmol) tilsettes til 10 ml vann og 30 ml metanol. Natriumhydroksid (4,0 g,
100 mmol) oppløses langsomt i 8 ml vann. Natriumhydroksidløsningen tilsettes
til benzaldehydløsningen. Reaksjonen røres over natt. Reaksjonsblandingen for-
deles mellom etylacetat og vann. Det organiske laget vaskes med saltløsning og
tørkes over fast natriumsulfat. Det organiske laget filtreres og løsemidlet fjernes
under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen.

Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet for fremstil-
lingen av 2,6-diklor-benzaldehydoksim fra det egnede startmaterialet.

Intermediat fremstilling 2A: 2-Trifluormetoksy-benzaldehydoksim

Intermediat fremstilling 3

2,5 Diklorbenzaldehyd-klor-oksim

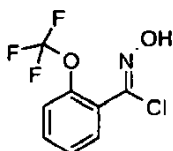


2,6-Diklor-benzaldehydoksim (7,6 g, 40 mmol) løses opp i 56 ml DMF og N-
klorsuksinimid (5,9 g, 44,0 mmol) tilsettes etterfulgt av en katalytisk mengde
HCl gass. Reaksjonsblandingen røres over natt. Reaksjonsblandingen fordeles
mellom eter og vann. Lagene separeres og eterlaget vaskes med saltløsning og

tørkes over natriumsulfat. Eterlaget filtreres og løsemidlet fjernes under redusert trykk for å gi det urene produktet. Det urene produktet renses med kromatografi ved å anvende en gradient på 10 % etylacetat i heksaner til 15 % etylacetat i heksaner for å gi tittelforbindelsen. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8,76 (vid, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H)

Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av 2,5 diklorbenzaldehyd-klor-oksim fra det egnede startmaterialet.

Intermediat fremstilling 3A: 2-Trifluormetoksy-benzaldehyd klor-oksim, $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s, 1H), 7,58(d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,36-7,31(m, 2H).



Intermediat fremstilling 4

2-Azido-1,3-diklor-benzen

Til en 0 °C løsning av 2,6-dikloranilin (2,00 g) i etylacetat (40 ml) blir det tilsatt konsentrert saltsyre (12 ml). Reaksjonen røres i 10 minutter. Til denne løsning blir det tilsatt en løsning av natriumnitritt (2,55 g) i vann (7,5 ml) i løpet av 3 minutter. Når tilsetningen er ferdig røres reaksjonen i enda 30 minutter. En løsning av natriumazid (2,41 g) i vann (8 ml) tilsettes i løpet av 5 minutter. Etter 30 minutter tilsettes pH 7 buffer (50 ml) og reaksjonen overføres til en separeringstrakt. Lagene separeres og det vandige laget ekstraheres med etylacetat. De organiske lagene kombineres og vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (2,11 g). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,3-7,27 (d, 2H), 7,07-7,02 (t, 1H).

Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av 2-azido-1,3-diklor-benzen ved å anvende egnet startmateriale.

Intermediat fremstilling 4A: 1-Azido-2-trifluormetoksy-benzen

Intermediat fremstilling 5

4-Metyl-pent-2-ynsyre etylester

Til en løsning av 3-metylbut-1-yn (6,32 g), nedkjølt i et tørris/acetonebad, i tetrahydrofuran (200 ml) blir det tilsatt 1,6 M N-butyllitiumløsning (63,8 ml).

Etter 1 time blir etylklorformat (9,33 ml) tilsatt og reaksjonsblandingen røres i enda 1,5 timer. Reaksjonsblandingen varmes til romtemperatur og bremses med mettet ammoniumkloridløsning. Reaksjonen ekstraheres to ganger med etylacetat. De organiske lagene kombineres, vaskes med saltløsning, tørkes over natriumsulfat, filtreres og konsentreres under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (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).

Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i følge fremstillingen av 4-metyl-pent-2-ynsyreetyler ved å anvende det egnede startmaterialet. Intermediat fremstilling 5A: Cyklopropyl-propynsyreetyler.

Intermediat fremstilling 6

4-Metyl-2-okso-pentansyreetyler

Til en løsning av 4-metyl-2-okso-pentansyre (3,4 g, 26 mmol) i metanol (12 ml) og 2,2-dimetoksypropan (48 ml) tilsettes klortrimetylsilan (0,38 ml). Reaksjonsblandingen røres ved omgivelsestemperatur over natt. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en olje (3,8 g, kvant.). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 3,86 (s, 3H), 2,72 (d, 2H), 2,16 (m, 1 H), 0,96 (d, 6H).

Intermediat fremstilling 7

2-Cyklopropylmetyl-[1,3]ditian-2-karboksyisyreetyler

Til en flammet, tørket flaske tilsettes tørr toluen (80 ml) og natriumhydrid (60 %, 33,5 mmol, 1,34 g). Reaksjonen nedkjøles i et isbad og en løsning av etyl 1,3 ditiankarboksylat (52 mmol, 10 g) og brommetylcyklopropan (62,4 mmol, 8,42 g) i DMF (24 ml) tilsettes dråpevis i løpet av 10 minutter. Isbadet fjernes og reaksjonen røres i 18 timer. Vann tilsettes (50 ml) og det organiske laget separeres. Det organiske laget vaskes med saltløsning, tørkes (Na_2SO_4), og konsentreres til en gul olje (12 g, 92 %). LC-ES/MS: 247,0 (M+1).

Intermediat fremstilling 8

3-Cyklopropyl-2-okso-propionsyreetyler

Til en 0 °C suspensjon av NBS (439 mmol, 79 g) i en blanding av acetonitril (400 ml) og vann (100 ml) blir det tilsatt en løsning av 2-cyklopropylmetyl-[1,3]ditian-2-karboksyisyreetyler (73,2 mmol, 18,05 g) i acetonitril (50 ml) i

løpet av 15 minutter. Reaksjonen varmes og røres ved romtemperatur. Etter 45 minutter blir 500 ml 1:1 heksan/DCM tilsatt. Lagene separeres. Det organiske laget vaskes med mettet Na_2SO_3 (2 X 225 ml) og saltløsning (2 X 225 ml), tørkes med Na_2SO_4 , filtreres og konsentreres under redusert trykk til en rest. Resten fortynnes med CCl_4 og filtreres. Filtratet konsentreres for å gi tittelforbindelsen (7 g, 61 %). LC-ES/MS: 157,0 (M+1).

Intermediat fremstilling 9

3-Cyklopropyl-4-dimetyl-amino-2-okso-but-3-ensyreetyler

En blanding av 3-cyklopropyl-2-okso-propionsyreetyler (6,4 mmol, 1,0 g) og dimetylformamiddimetylacetal (12,8 mmol, 2,0 ml) kombineres og røres ved romtemperatur i 18 timer. Reaksjonen konsentreres under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (1,38 g, 100 %). LC-MS: 212,0 (M+1).

Intermediat fremstilling 10

5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-karboksyisyremetyler

3-Cyklopropyl-2-okso-propionsyreetyler (0,55 g, 3,9 mmol) kombineres med trietylamin (0,393 g, 3,9 mmol) og røres i fem minutter. 2,5-Diklorbenzaldehyd-klor-oksim (0,88 g, 3,9 mmol) tilsettes og reaksjonen røres over natt. Løsemidlet fjernes under redusert trykk og renses via flash kromatografi ved å anvende en gradient på 1 % etylacetat i heksaner til 10 % etylacetat i heksaner for å gi tittelforbindelsen (0,80 g, 66 %). ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) 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).

Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av 5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-karboksyisyremetyler fra det egnede startmaterialet.

Intermediat fremstilling 10A: 5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-karboksyisyremetyler, ES/MS m/z: 328,0 (M+1)

Intermediat fremstilling 11

3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-3H-[1,2,3]triazol-4-karboksyisyreetyler

En løsning av 2-azido-1,3-diklor-benzen (1,0 g) og 4-metyl-pent-2-ynsyreetyler (1,8 g) i toluen (5 ml) varmes til 120 °C over natt. To regioisomerer observeres i et område på 1:1 til 3:1 til fordel for det ønskede produktet. Reaksjonen konsentreres under redusert trykk og resten renses med flash kromatografi, elueres med 5 % etylacetat i heksaner. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

5 Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av 3-(2,6-diklor-fenyl)-5-isopropyl-3H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyreetyler fra det egnede startmaterialet.

Intermediat fremstilling 11A: 5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-3H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyremetyler.

10 Intermediat fremstilling 12

3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-trifluormetyl-3H-[1,2,3]triazol-4-karboksytsyreetyler

15 En blanding av 2-azido-1,3-diklor-benzen (25,0 g, 132,9 mmol) og 4,4,4-trifluor-but-2-ynsyreetyler (26,5 g, 159,6 mmol) i toluen (30 ml) varmes ved 80 °C i 18 timer. En stor eksoterm observeres ved 25 minutter. Reaksjonen fjernes fra varmen inntil eksotermen avtar. To regioisomerer observeres i et område på 1:1 til 3:1 til fordel for det ønskede produktet. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk til 51 g urent materiale og renses med kolonnekromatografi ved å anvende en gradient på 35-60 % DCM i heksaner for å gi tittelforbindelsen (28 g, 59 %). ES/MS m/z 353,0 (M+1).

20

Intermediat fremstilling 13

2-(2,6-Diklor-fenyl)-4-isopropyl-2H-pyrazol-3-karboksytsyremetyler

25 Til en løsning av 4-metyl-2-okso-pentansyremetyler (3,8 g, 26 mmol) i N,N-dimetylformamiddimetylacetal (7 ml, 52 mmol) blir det tilsatt p-toluensulfonsyremonohydrat (30 mg). Blandingen røres ved 80 °C over natt. Reaksjonsblandingen konsentreres under redusert trykk for å gi 3-isopropyl-4-dimetylamino-2-okso-but-3-ensyreetyler som en oransje olje. Til en løsning av 3-isopropyl-4-dimetylamino-2-okso-but-3-ensyreetyler og 2,6-diklorfenylhydrazinhydroklorid (2,8 g, 13 mmol) i EtOH (40 ml) tilsettes konsentrert HCl (0,5 ml). Blandingen røres ved omgivelsestemperatur i 2 timer etterfulgt av tilbakestrømning over natt. Reaksjonsblandingen konsentreres og resten fordeles mellom EtOAc og 1N HCl. Den organiske fasen tørkes (Na₂SO₄) og konsentreres til en rest. Resten renses med kolonnekromatografi (0-15 % EtOAc i heksaner) for å gi tittelforbindelsen som en olje (2,2 g, 52 %). ¹H NMR (CDCl₃):

35 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).

Intermediat fremstilling 14

4-Cyklopropyl-2-(2,6-diklor-fenyl)-2H-pyrazol-3-karboksytsyreetyler

5 Til en løsning av 3-cyklopropyl-4-dimetylamino-2-okso-but-3-
 ensyreetyler (6,5 mmol, 1,4 g) i etanol (25 ml) blir det tilsatt 2,6-
 diklorfenylhydrazinhydroklorid (7,2 mmol, 1,5 g) etterfulgt av konsentrert HCl
 (100 µL). Reaksjonen røres i 4 timer ved romtemperatur etterfulgt av varming
 ved 85 °C i 18 timer. Reaksjonsblandingen absorberes på silikagel og renses ved
 å anvende en gradient på 0-20 % EtOAc/heksaner for å gi tittelforbindelsen (0,8
 10 g, 34 %). LC-ES/MS m/e 325,0 (M+1).

Intermediat fremstilling 15

(5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-yl)-metanol

5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-karboksytsyremetyler
 15 (0,80 g, 2,6 mmol) løses opp i 8 ml THF og nedkjøles i et isbad. Til løsningen
 tilsettes 1M DIBAL løsning i toluen (5,66 ml) og reaksjonen røres i en time. Enda
 mer 1M DIBAL løsning i toluen (5,66 ml) tilsettes og reaksjonen røres i enda en
 time. Når reaksjonen er fullstendig bremses den med metanol og surgjøres med
 vandig HCl løsning (1M). Reaksjonsblandingen ekstraheres med etylacetat og
 20 vaskes med saltløsning. Det organiske laget tørkes over natriumsulfat, filtreres
 og konsentreres under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (0,68 g, 93 %).
 MS m/z: 284,0 (M⁺+1).

De følgende forbindelsene er fremstilt vesentlig som beskrevet i fremstilling-
 25 en av (5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-yl)-metanol fra det egnede
 startmaterialet.

Intermediat fremstilling 15A: (5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-
isoksazol-4yl)-metanol, 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);

30 Intermediat fremstilling 15B: (5-isopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-
4yl)-metanol, 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);

Intermediat fremstilling 15C: 13-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-3H-[1,2,3]triazol-
4-yl]-metanol, ES/MS m/z 284 (M+0), 286 (M+2); mp: 154 – 155 °C;

35 Intermediat fremstilling 15D: [5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-3H-
[1,2,3]triazol-4-yl]- metanol, ES/MS m/z: 284,0 (M+0), 2860 (M+2);

Intermediat fremstilling 15E: [3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-trifluormetyl-3H-1,2,3]triazol-4-yl]metanol, ES/MS m/z 312,0 (M+1);

Intermediat fremstilling 15F: [2-(2,6-Diklor-fenyl)-4-isopropyl-2H-pyrazol-3-yl]-metanol, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,34 (dd, 1 H), 4,45 (s, 2H), 3,00 (m, 1 H), 1,32 (d, 6H).

Intermediat fremstilling 16

[4-Cyklopropyl-2-(2,6-diklor-fenyl)-2H-pyrazol-3-yl]-metanol

Til en 0 °C blanding av LAH pulver i THF (20 ml) tilsettes en løsning av 4-cyklopropyl-2-(2,6-diklor-fenyl)-2H-pyrazol-3-karboksylsyreetyler (2,4 mmol, 0,8 g) in THF (10 ml). Reaksjonen røres i 2 timer ved 0 °C. Reaksjonen bremses med en sekvens av vann (0,26 ml), 5N NaOH (0,26 ml) og vann (0,78 ml). Reaksjonsblandingen røres i 1 time ved 0 °C. Reaksjonsblandingen filtreres og filtratet adsorberes på silikagel og renses ved å anvende en gradient av 30-50 % EtOAc/heksaner for å gi tittelforbindelsen (0,36 g, 53 %). LC-ES/MS m/e 283,0 (M+1).

Intermediat fremstilling 17

4-Brommetyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol

Til en løsning av [3-(2,6-diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-yl]-metanol (1,14 g, 4 mmol) i THF (20 ml) tilsettes PBr₃ (0,76 ml, 8 mmol). Reaksjonsblandingen røres ved tilbakestrømning i 30 minutter. Reaksjonsblandingen fortynnes med EtOAc og vaskes med 0,2 N HCl. Det organiske laget separeres, tørkes (MgSO₄), filtreres og konsentreres under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen som en olje.

Intermediat fremstilling 18

4-Brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol

Til en 0 °C løsning av (5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-yl)-metanol (0,124 g, 0,44 mmol) i diklormetan (4 ml) tilsettes fosfortribromid (0,261 g, 0,963 mmol). Isbadet fjernes etter 20 minutter og reaksjonen røres i enda tjue minutter ved romtemperatur. Reaksjonen bremses ved pH 7 buffer og ekstraheres med diklormetan flere ganger. De organiske lagene kombineres, vaskes med saltvann og tørkes over natriumsulfat. Reaksjonen filtreres og konsentreres under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (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).

Intermediat fremstilling 19

5 4-Brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol

Til en løsning av (5-cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-yl)-metanol (2,19 g, 7,32 mmol) i vannfritt metylenklorid (50 ml) ved 0 °C tilsettes PBr₃ (0,83 ml, 8,7 mmol) og blandingen røres i 3 timer. Blandingens helles så over i 100 ml isvann og ekstraheres med DCM (2x). De kombinerte DCM lagene vaskes med saltløsning, tørkes (MgSO₄) og konsentreres under redusert trykk for å tilveiebringe en uren rest. Resten renses via flash kromatografi (120 g silika) ved å eluere med en gradient av 0 til 60 % etylacetat i heptan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (2,1 g, 79 %) som en olje.

15 Intermediat fremstilling 19a

5-Brommetyl-1-(2,6-diklorfenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazol

Til en løsning av (1-(2,6-diklorfenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol (4,0 g, 0,014 mol) i CH₂Cl₂ (50 ml) tilsettes fosfortribromid (5,69 g, 0,021 mol) ved 0 °C. Rør blandingen i 3 timer ved romtemperatur. Fortynn med vann og ekstraher med etylacetat. Konsentrer under redusert trykk for å gi urent produkt som renses med kolonnekromatografi over silikagel ved å eluere med 7:3 heksan/etylacetat for å gi 0,50 g (10 %) av tittelforbindelsen. ES/MS *m/e* (⁸¹Br) 348,93 [M+H]⁺.

25 Intermediat fremstilling 20

4-Brommetyl-5-isopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol

Til en løsning av [5-isopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-yl]-metanol (3,0 g, 10,0 mmol) i metylenklorid (20 ml) tilsettes trifenyfosfin (4,0 g, 15,6 mmol) etterfulgt av N-bromsuksinimid (2,8 g, 15,6 mmol). Reaksjonen røres i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjonen konsentreres under redusert trykk og resten renses med flash kromatografi ved å anvende en gradient på 20-40 % EtOAc i heksaner.

De følgende forbindelsene fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av 4-brommetyl-5-isopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol ved å anvende egnet startmateriale.

Intermediat fremstilling 20A: 5-Brommetyl-1-(2,6-diklor-fenyl)-4-isopropyl-1H-[1,2,3]triazol;

Intermediat fremstilling 20B: 5-Brommetyl-4-cyklopropyl-1-(2,6-diklor-fenyl)-1H-[1,2,3]triazol;

5 Intermediat fremstilling 20C: 5-Brommetyl-1-(2,6-diklorfenyl)-4-trifluormetyl-1H-[1,2,3]triazol, ES/MS m/z 373,0 (M+1);

Intermediat fremstilling 20D: 5-Brommetyl-1-(2,6-diklor-fenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazol;

10 Intermediat fremstilling 20E: 5-Brommetyl-4-cyklopropyl-1-(2,6-diklor-fenyl)-1H-pyrazol.

Intermediat fremstilling 20F

5-Brommetyl-1-(2,6-diklorfenyl)-4-isopropyl-1H-[1,2,3]triazol

15 Til en løsning av (1-(2,6-diklorfenyl)-4-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metanol (3,0 g, 0,01048 mol) og CBr₄ i CH₂Cl₂ (15 ml) tilsettes en løsning av trifenyfosfin (3,50 g, 0,01334 mol) i CH₂Cl₂ (10 ml) ved 0 °C. Rør løsningen i 4 timer ved romtemperatur og konsentrer under vakuum for å gi urent produkt. Rens med kolonnekromatografi over silika ved å eluere med 7:3 heksan/etylacetat for å gi 3,0 g (82 %) av tittelforbindelsen. ES/MS *m/e* (⁷⁹Br/⁸¹Br) 20 348/350 [M+H]⁺.

Intermediat fremstilling 21

2-Brom-4-fluor-benzosyremetylester

25 Til en løsning av tionylklorid (2,6 ml, 35,7 mmol) i metanol (500 ml) ved 0 °C tilsettes 4-fluor-2-brombenzosyre (5,18 g, 23,6 mmol). Blandingen varmes til tilbakestrømning i 19 timer. Blandingen konsentreres og renses med flash kromatografi på silika (120 g) ved å anvende en gradient på 0 til 80 % etylacetat i heptan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (2,06 g, 37 %) som en olje. MS *m/z* 233,0 (M+1)

30

De følgende forbindelsene fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av 2-brom-4-fluor-benzosyremetylester ved å anvende egnet startmateriale.

Intermediat fremstilling 21A: 4-Fluor-naftalen-1-karboksylyremetylester, ¹H
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (d, 1 H), 8,17 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,12 (m, 1 H), 3,9R (s, 3 H);

35

Intermediat fremstilling 21B: 4-Fluor-2-metyl-benzosyremetylester, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 3,84 (s, 3 H), 2,59 (s, 3H).

Intermediat fremstilling 22

5 2-Brom-4-(4-hydroksy-piperidin-1-yl)-benzosyremetylester

En blanding av 2-brom-4-fluor-benzosyremetylester (2,06 g, 8,84 mmol), 4-hydroksypiperidin (1,86 g, 18,4 mmol) og kaliumkarbonat (1,33 g, 9,62 mmol) i acetonitril (25 ml) varmes til 90 °C i 17 timer. Blandingen konsentreres og fordeles mellom etylacetat og vann. Løsemiddellagene separeres og det vandige laget ekstraheres med etylacetat (3x). De kombinerte etylacetatlagene tørkes (MgSO₄), filtreres og konsentreres under redusert trykk. Resten renses på silika (120 g) ved å anvende en gradient på 0 % til 90 % etylacetat i heptan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (2,10 g, 76 %) LC-ES/MS m/z 314,0 (M+1).

De følgende forbindelsene fremstilles vesentlig som beskrevet for fremstillingen av 2-brom-4-(4-hydroksy-piperidin-1-yl)-benzosyremetylester ved å anvende det egnede startmaterialet.

Intermediat fremstilling 22A: 4-(4-Hydroksy-piperidin-1-yl)-benzosyreetyler, LC-ES/MS m/z 250,2 (M+1);

20 Intermediat fremstilling 22B: 4-(4-Hydroksy-piperidin-1-yl)-benzosyremetylester, LC-ES/MS m/z 236,2 (M+1);

Intermediat fremstilling 22C: 4-(4-Hydroksy-piperidin-1-yl)-naftalen-1-karboksylysyre, LC-ES/MS m/z 286,0 (M+1);

Intermediat fremstilling 22D: 4-(4-Hydroksy-piperidin-1-yl)-2-metyl-benzosyremetylester, LC-ES/MS m/z 250,2 (M+1).

25

Intermediat fremstilling 23

5-(4-Hydroksy-piperidin-1-yl)-bifenyl-2-karboksylysyremetylester

En blanding av 2-brom-4-(4-hydroksy-piperidin-1-yl)-benzosyremetylester (1,2 g, 3,82 mmol), fenylboronsyre (800 mg; 6,56 mmol), kaliumfosfat, trebasisk, monohydrat (1,3 g, 10,7 mmol) og tetrakis(trifenylfosfin)palladium (500 mg, 0,433 mmol) i 1,2-dimetoksyetan (25 ml) og vann (1 ml) varmes til 90 °C under en nitrogenatmosfære i 24 timer. Blandingen konsentreres og fordeles mellom etylacetat og vann. Løsemiddellagene separeres og det vandige laget ekstraheres med etylacetat (3x). De kombinerte etylacetatlagene tørkes (MgSO₄), filtreres og konsentreres under redusert trykk. Resten renses på silika (120 g) ved å eluere med en gradient på 0 % til 100 % etylacetat i heptan for å tilveiebringe

35

det ønskede produktet (1,09 g, 92 %) som en gummiaktig rest. LC-ES/MS m/z 312,0 (M+1).

Intermediat fremstilling 24

5 4-(4-Hydroksy-piperidin-1-yl)-3-metyl-benzosyremetylester

En blanding av 4-hydroksypiperidin (2,65 g, 25,4 mmol), metyl 4-brom-3-metylbenzoat (5,00 g, 21,8 mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (1,37 g, 2,17 mmol), palladiumacetat (0,247 g, 1,10 mmol), cesiumkarbonat (21,5 g, 65,3 mmol) i 1,4-dioksan (100 ml) varmes i et 350 ml trykksatt rør i 18 timer ved 80 °C under nitrogen og deretter ved 120 °C i 4 timer. Blandingen filtreres og konsentreres under redusert trykk. Resten renses på silika (120 g) ved å anvende en gradient på 0 til 90 % etylacetat i heptan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (2,4 g, 44 %). LC-ES/MS m/z 250,2 (M+1).

15 Intermediat fremstilling 25

6-(4-Hydroksy-piperidin-1-yl)-1H-metyl-1H-indol-3-karboksylysyremetylester

Et rør som kan forsegles igjen fylles med 6-brom-1-metyl-1H-indol-3-karboksylysyremetylester (850 mg, 1,00 ekv, 3,17 mmol), 4-hydroksypiperidin (491 mg, 1,5 ekv, 4,76 mmol), kobber(I) jodid (60,379 mg, 0,1 ekv, 0,32 mmol), prolin (73 mg, 0,2 ekv, 0,64 mmol) og kaliumkarbonat (885 mg, 2 ekv, 6,34 mmol) og spyles med nitrogen. Vannfritt dimetylsulfoksid (2 ml) tilsettes. Røret lukkes og blandingen røres ved 110 °C i 22 timer. Blandingen nedkjøles til romtemperatur og vandig mettet NH₄Cl tilsettes. Blandingen ekstraheres med EtOAc (2x). De organiske lagene kombineres, vaskes med vann, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og konsentreres under redusert trykk. Resten renses med kromatografi (40 g silika) ved å eluere med en gradient på 20 % til 100 % etylacetat/ heksan for å tilveiebringe tittelforbindelsen (540 mg, 59 %) som et hvitt fast stoff. ES/MS m/z 289,0 (M+1)

30 Den følgende listen av forbindelser er fremstilt vesentlig som beskrevet i fremstillingen av 6-(4-hydroksy-piperidin-1-yl)-1-metyl-1H-indol-3-karboksylysyremetylester ved å anvende det egnede startmaterialet.

Intermediat fremstilling 25A: 6-(4-Hydroksy-piperidin-1-yl)-benzo[b]tiofen-3-karboksylysyreetyler, ES/MS m/z 306,0 (M+1);

35 Intermediat fremstilling 25B: 4-(4-Hydroksy-azepan-1-yl)-benzosyreetyler, ES/MS m/z 264,0 (M+1).

Intermediat fremstilling 26

4-Hydroksy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-karboksylsyremetylester

5 Til en løsning av metyl 6-klornikotinat (890 mg, 1,00 ekv, 5,03 mmol) i tørr DMF (30 ml) tilsettes 4-hydroksypiperidin (1,5 ek, 7,55 mmol, 778,95 mg) og trietylamin (1,05 ml, 1,5 ekv, 7,55 mmol). Systemet spyles med N₂ og varmes ved 80 °C i 4,5 timer. Reaksjonen nedkjøles til romtemperatur og fortynnes med vann/EtOAc. Det vandige laget ekstraheres med etylacetat (3x). Det organiske laget vaskes med saltløsning, tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres under redusert trykk. Den urene resten renses med kromatografi ved å eluere med heksan/EtOAc 2:1 til 1:2 for å gi et oransje fast stoff. Det faste stoffet tritureres med heksan/EtOAc 4:1 og filtreres for å tilveiebringe tittelforbindelsen (1,023 g, 86 %) som et hvitt fast stoff. ES/MS m/z 237,0 (M+1).

15 Intermediat fremstilling 27

4-Okso-azepan-1-karboksylsyre tert-butylester

20 Til en løsning av azepan-4-on (9,57 g, 64 mmol) i 1,4-dioksan (70 ml) tilsettes di-t-butylidikarbonat (15,8 g, 70,4 mmol). Blandingen røres ved romtemperatur og en oppslemming av natriumkarbonat (4,1 g, 38,4 mmol) i 40 ml vann tilsettes. Blandingen varmes til 80 °C i 2 timer. Blandingen konsentreres og ekstraheres med etylacetat (3x). De kombinerte etylacetatlagene tørkes (Na₂SO₄) og konsentreres under redusert trykk. Resten renses på silika ved å anvende en gradient av etylacetat i heksaner (25 til 50 %) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (13,6 g, 99,7 %).

25

Intermediat fremstilling 28

4-Hydroksy-azepan-1-karboksylsyre tert-butylester

30 Til en løsning av 4-okso-azepan-1-karboksylsyre tert-butylester (13,6 g, 63,8 mmol) i metanol (10 ml) og tetrahydrofuran (30 ml) ved 0 °C tilsettes lithiumborhydrid (1,40 g, 63,8 mmol). Blandingen røres ved 0 °C i 60 minutter. Saltsyre (1,0 M, 40 ml) tilsettes. Blandingen konsentreres under redusert trykk og ekstraheres med etylacetat (2x). De kombinerte etylacetatlagene tørkes (Na₂SO₄) og konsentreres til en rest. Resten renses på silika ved å anvende en gradient av etylacetat i heksaner (40 til 80 %) for å gi tittelforbindelsen (13,6 g, 99,1 %).

35

Intermediat fremstilling 29

4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-karboksytsyre tert-butylester

Til en løsning av 4-hydroksy-azepan-1-karboksytsyre tert-butylester (1,88 g, 8,73 mmol) i vannfritt THF (15 ml) ved 0 °C tilsettes 18-krone-6 (2,3 g, 8,70 mmol) og tert-butylalkohol, kaliumderivat (8,8 ml, 1,0 M, 8,80 mmol). Blanding-
 en røres ved romtemperatur i 20 minutter hvorefter 4-brommetyl-5-cyklopropyl-
 3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol (1,8 g, 5,19 mmol) i THF tilsettes i løpet av 2 mi-
 nutter. Blandingen konsentreres under redusert trykk og ekstraheres med etyl-
 acetat (3x). De kombinerte etylacetatlagene tørkes (MgSO₄), konsentreres og
 renses med flash kromatografi (120 g silika) ved å eluere med en gradient av
 etylacetat i heptan (0 til 60 %) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (420 mg,
 17 %).

De følgende forbindelsene fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstilling
 29.

Intermediat fremstilling 29A: tert-Butyl 4-((5-cyklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-karboksylat. For denne
 forbindelsen blir reaksjonsblandingen rørt i 12 timer etter at alle reagensene er
 tilsatt. ES/MS m/z 497,24 (M+1).

Intermediat fremstilling 29B: tert-Butyl 4-((1-(2,6-diklorfenyl)-4-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metoksy)azepan-1-karboksylat. For denne forbindelsen, varm
 blandingen til 40 °C i en mikrobølge i en time etter at alle reagensene er tilsatt.
 ES/MS m/z 483,12 (M+1).

Intermediat fremstilling 29C: ter-t-Butyl 4-((1-(2,6-diklorfenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)metoksy)azepan-1-karboksylat. For denne forbindelsen, varm blan-
 dingen til 40 °C i en mikrobølge i en time etter at alle reagensene er tilsatt.
 ES/MS m/z 482,17 (M+1).

Intermediat fremstilling 30

4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-etyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepaniumklorid

Kald 4M vandig hydrogenklorid i dioksan tilsettes til 4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-
 diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-karboksytsyre tert-butylester
 (370 mg, 0,769 mmol) og blandingen røres ved romtemperatur i 1 time. Blan-

dingen konsentreres under redusert trykk for å tilveiebringe tittelforbindelsen (350 mg, 109 %). ES/MS m/z 381,0 (M+1, fri base).

Intermediat fremstilling 30A

5 4-((Azepan-4-yloksy)metyl)-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol

Til en løsning av 4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-karboksytsyre tert-butylester (2,0 g, 0,00416 mol) i CH₂Cl₂ (20 ml) tilsettes trifluoreddiksyre (1,42 g, 0,01248 mol) ved 0 °C under N₂ atmosfære. Rør blandingen i 3 timer ved romtemperatur. Konsentrer reaksjonsblanding under vakuum for å gi urent produkt. Rens med kolonnekromatografi over alumina (nøytral) ved å eluere med 8:2 diklormetan/metanol for å gi tittelforbindelsen 1,4 g (88 %). ES/MS m/z 381,1 (M+1).

De følgende forbindelsene fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av intermediat fremstilling 30a.

15

Intermediat fremstilling 30B: 4-((Azepan-4-yloksy)metyl)-5-cyklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol, ES/MS m/z 397,20 (M+1).

20

Intermediat fremstilling 30C: 4-((1-(2,6-Diklorfenyl)-4-isopropyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)metoksy)azepan, ES/MS m/z 383,14 (M+1).

Intermediat fremstilling 30D: 4-((1-(2,6-Diklorfenyl)-4-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)metoksy)azepan, ES/MS m/z 382,13 (M+1).

25

Intermediat fremstilling 31

Trans-4-[4-(4-Metoksy-benzyloksy)-fenyl]-cykloheksanol

30

Til en suspensjon av p-(trans-4-hydroksycykloheksyl)fenol (67,62 mmol, 13,00 g) i aceton (400 ml) tilsettes 1-brommetyl-4-metoksybenzen (74,38 mmol, 10,57 ml) og kaliumkarbonat (81,14 mmol, 11,33 g). Blandingens røres i 64 timer ved romtemperatur og filtreres. Filtratet konsentreres og rekrystalliseres fra CH₂Cl₂ (100 ml) for å gi tittelforbindelsen (15,1 g, 71 %) som et hvitt fast stoff. 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).

35

Intermediat fremstilling 32

Trifluor-metansulfonsyre 4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheks-1-enylester

5 Til en løsning av 4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheksanon (2,63 g, 11,5 mmol) og N-fenylbis(trifluormetansulfonimid) (6,26g, 17,3 mmol) i THF (50 ml) ved -78 °C tilsettes litium bis(trimetylsilyl)amid (16,1 ml, 1,0 M) dråpevis i løpet av 10 minutter. Blandingen røres og oppvarmes til romtemperatur i løpet av 60 minutter. Reaksjonen bremses med saltløsning (25 ml) og konsentreres under redusert trykk. Resten ekstraheres med EtOAc (2 x 50 ml). De kombinerte organiske lagene tørkes over Na₂SO₄, filtreres og konsentreres. Det urene produktet renses med flash kromatografi ved å eluere med 10 % EtOAc/heksaner for å gi tittelforbindelsen (3,82 g, 92 %). MS m/z 361,0 (M+1).

Intermediat fremstilling 33

2-[4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheks-1-enyl]-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan

20 En flaske som inneholder en løsning av trifluor-metansulfonsyre 4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheks-1-enylester (3,82 g, 10,6 mmol) og bis(pinakolato)diboron (3,02 g, 11,7 mmol) i 1,4-dioksan (50 ml) evakueres og fylles igjen med N₂ tre ganger. (1.1'-bis(difenylfosfino)ferrocen)palladium(II) klorid (177 mg), 1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen (606 mg) og kaliumacetat (2,101 g) tilsettes. Blandingen røres i 18 timer ved 85 °C. Blandingen nedkjøles til romtemperatur, filtreres gjennom en pute av kiselgur og konsentreres under redusert trykk. Resten renses med silikagelkromatografi ved å eluere med en gradient på 5-10 % EtOAc/heksaner for å gi tittelforbindelsen (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).

Intermediat fremstilling 34

6-[4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheks-1-enyl]-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyremetylester

35 En flaske som inneholder en løsning av 2-[4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheks-1-enyl]-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioksaborolan (1,40 g, 4,14 mmol) og 6-brom-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyremetylester (1,22 g, 4,55 mmol) i

toluen (50 ml) evakueres og fylles med N₂ tre ganger. Kaliumfosfat (1,79 g, 8,27 mmol), Pd(OAc)₂ (46 mg), og 2-dicykloheksylfosfino-2',6'-dimetoksy-1,1'-bifenyl (S-Fos, 50 mg) tilsettes. Blandingen røres ved 100 °C i 16 timer og nedkjøles til romtemperatur. Blandingen filtreres gjennom en pute av kiselgur og filtratet konsentreres under redusert trykk. Resten renses med silikagelkromatografi ved å eluere med 25 % EtOAc/heksaner for å tilveiebringe tittelforbindelsen (0,71 g, 43 %). MS m/z 400,3 (M+1).

Intermediat fremstilling 35

6-(4-Hydroksy-cykloheks-1-enyl)-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyremetyler
En løsning av 6-[4-(tert-butyl-dimetyl-silanyloksy)-cykloheks-1-enyl]-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyremetyler (0,710 g, 1,78 mmol) i THF (10 ml) behandles med Bu₄NF (2,22 ml, 1,0 M i THF). Blandingen røres ved romtemperatur i 5 timer og konsentreres under redusert trykk. Resten renses med silikagel kromatografi ved å eluere med en gradient på 25-80 % EtOAc/heksaner for å tilveiebringe 6-(4-hydroksy-cykloheks-1-enyl)-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyremetyler (0,320 g, 63 %). MS m/z 286,3 (M+1).

Intermediat fremstilling 36

6-(4-Hydroksy-cykloheksyl)-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyremetyler
En løsning av 6-(4-hydroksy-cykloheks-1-enyl)-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyremetyler (0,251 g, 0,880 mmol) i tetrahydrofuran (10 ml) tilsettes til en oppslemming av palladium (0,200 g, 5 % i karbon) i THF (2 ml). Blandingen røres under en atmosfære av hydrogen (ballong) ved romtemperatur i 12 timer. Blandingen filtreres gjennom en pute av kiselgur og konsentreres under redusert trykk for å gi tittelforbindelsen (0,202 g, 80 %). MS m/z 288,3 (M+1).

Intermediat fremstilling 37

Trans-5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-4-{4-[4-(4-metoksy-benzyloksy)-fenyl]-cykloheksyloksymetyl}-isoksazol
4-[4-(4-Metoksy-benzyloksy)-fenyl]-cykloheksanol (2,24 mmol, 700,00 mg) og 18-krone-6 (2,69 mmol, 710,70 mg) i tetrahydrofuran (10 ml) behandles med tert-butyl alkohol, kaliumderivat (2,69 mmol, 2,69 ml, 1 M i THF). Blandingen røres i 30 minutter og 4-brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol (3,36 mmol, 1,17 g) tilsettes. Blandingen røres ved romtemperatur i 5 minutter og varmes til 40 °C i 1,5 timer. Silikagel tilsettes og reaksjonsblanding-

en konsentreres under redusert trykk. Den urene blandingen renses med silikagel flashkromatografi ved å eluere med en gradient på 10-60 % EtOAc i heksaner. En andre kromatografi utføres på silikagel ved å eluere med 0,5 % EtOAc i DCM for å gi tittelforbindelsen (960 mg, 74 %). MS m/z 577,9 (M+1).

5

Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av trans-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-4-{4-[4-(4-metoksy-benzyloksyl)-fenyl]-cykloheksyloksymetyl}-isoksazol ved å anvende det egnede startmateriale.

10

Intermediat fremstilling 37A: 5-Cyklopropyl-4-{4-[4-(4-metoksy-benzyloksyl)-fenyl]-cykloheksyloksymetyl}-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol, ES/MS m/z 594,0 (M+1).

Intermediat fremstilling 38

15

Trans-4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-fenol

Trans-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-4-{4-[4-(4-metoksy-benzyloksyl)-fenyl]-cykloheksyloksymetyl}isoksazol (1,33 mmol, 770,00 mg) i diklormetan (17 ml) behandles ved romtemperatur med metoksybenzen (13,3 mmol, 1,45 ml) og trifluoreddiksyre (8,5 ml). Løsningen røres i 2 timer og konsentreres under redusert trykk. Resten evaporerer samtidig med CCl₄ (2x) og tritureres med heksaner. Det urene produktet støttes på silikagel og renses med flash kromatografi (120 g silika) ved å eluere med en gradient på 20-50 % EtOAc i heksan for å gi tittelforbindelsen (544 mg, 89 %) som et hvitt fast stoff. MS m/z 458,0 (M+1).

25

Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av trans-4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-fenol ved å anvende det egnede startmaterialet.

30

Intermediat fremstilling 38A: 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-fenol, ES/MS m/z 474,3 (M+1).

Intermediat fremstilling 39

Trans-trifluor-metansulfonsyre 4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-fenylester

35

Trans-4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}fenol (1,16 mmol, 534,00 mg) oppløses i diklormetan (15 ml) og pyridin (5,82 mmol, 471,02 µL). Løsningen nedkjøles i et isbad og trifluormetansulfonsyre anhydrid (1,46 mmol, 245,43 µL) tilsettes. Blandingen røres i 1,5 timer og konsentreres under redusert trykk. Resten fortynnes med EtOAc (75 ml) og vaskes sekvensielt med 1N NaOH (25 ml), saltløsning (15 ml), 10 % vandig sitronsyre (2 x 30 ml) og saltløsning (25 ml). Det organiske laget tørkes (Na₂SO₄), filtreres og konsentreres under redusert trykk. Den urene blandingen renses med flash kromatografi (120 g silika) ved å eluere med en gradient på 15-40 % EtOAc/heksan for å gi tittelforbindelsen (616 mg, 90 %) som en fargeløs olje. MS m/z 589,8 (M+1).

Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av trans-trifluor-metansulfonsyre 4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-fenylester ved å anvende det egnede startmaterialet.

Intermediat fremstilling 39A: Trifluor-metansulfonsyre 4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-fenylester, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,58-7,55 (dd, 1H, J=1,8Hz, 8Hz), 7,49-7,46 (dd, 1H, J=1,8Hz, 8Hz), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,21-7,19 (d, 2H, J=8,8Hz), 7,15-7,13 (d, 2H, J=8,8Hz), 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).

Intermediat fremstilling 40

6-Brom-1H-indol-3-karboksylysyremetylester

Til en løsning av 6-bromindol-3-karboksylysyre (960 mg, 4,00 mmol) i metanol (9,5 ml) tilsettes (trimetylsilyl)diazometan (2,0 M løsning i heksaner, ca 9 ml) i løpet av to minutter ved romtemperatur. Den gule blandingen konsentreres under redusert trykk. Resten oppløses igjen i metanol og konsentreres under redusert trykk. Denne prosess gjentas flere ganger for å gi tittelforbindelsen som et fast stoff (100 %). ES/MS m/e 256,0 (M + 2).

Intermediat fremstilling 40A-1

Metyl 6-brombenzo[d]isotiazol-3-karboksylat

5 Til en løsning av 6-brombenzo[d]isotiazol-3-karboksylsyre (1,0 g, 3,89 mmol) i metanol (15 ml), tilsettes tionylklorid (0,92 g, 7,74 mmol) langsomt ved romtemperatur og løsningen røres ved 80 °C i 14 timer. Nedkjøl blandingen til romtemperatur og konsentrer for å gi 1,0 g (95 %) av tittelforbindelsen som et lysebrunt fast stoff. 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).

10 De følgende forbindelsene fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av intermediat fremstilling 40A-1, metyl 6-brombenzo[d]isotiazol-3-karboksylat.

Fremstilling Nr.	Navn	¹ H NMR (400 MHz)
40B	Metyl 4-brom-2-metylbenzoat	(CDCl ₃) δ 2,57 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,37 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H)
40C	Metyl 5-brom-1-metyl-1 <i>H</i> -indol-2-karboksylat	(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	Metyl 6-brom-1-metyl-1 <i>H</i> -indol-2-karboksylat	(MeOD) δ 3,31 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H)

Intermediat fremstilling 41

15 6-Brom-1-metyl-1*H*-indol-3-karboksylsyremetylester

20 Til en blanding av 6-brom-1*H*-indol-3-karboksylsyremetylester (100 mg, 0,394 mmol), kaliumkarbonat (163 mg, 1,18 mmol) i DMF tilsettes jodmetan (30 µL, 0,47 mmol). Reaksjonsblandingen røres i 1,5 timer. Mer jodmetan (10 µL) tilsettes og reaksjonen røres i 30 minutter. Reaksjonsblandingen fortynnes med diklormetan og filtreres. Filtratet konsentreres under høyvakuum, fortynnes med etylacetat og konsentreres for å gi tittelforbindelsen (105 mg, 99 %). ES/MS *m/e* 270,0 (*M* + 2).

Intermediat fremstilling 41A-1

Etyl 5-brom-1-metyl-1H-indol-2-karboksylat

Kombiner etyl 5-brom-1H-indol-2-karboksylat (1,00 g, 13,7 mmol), kaliumkarbonat (1,4 g, 10 mmol) og metyljodid (280 µL, 4,50 mmol) i dimetylformamid (5 ml). Varm blandingen til 50 °C i 18 timer. Nedkjøl til romtemperatur og fordel mellom EtOAc og vann. Ekstraher med EtOAc (3x), vask med saltløsning (3x), tørk (MgSO₄) og konsentrer for å tilveiebringe urent materiale. Det urene materialet renses på 120 g silikagel med 0 til 50 % EtOAc i heptan for å gi 850 mg (81 %) av tittelforbindelsen. ES/MS *m/e* (⁸¹Br) 284,0 (M+H)⁺.

Intermediat fremstilling 41B

Metyl 6-brom-1-metyl-1H-indazol-3-karboksylat

Til en blanding av metyl 6-brom-1H-indazol-3-karboksylat (0,50 g, 1,96 mmol) og kaliumkarbonat (1,28 g, 9,29 mmol) i acetonitril (15 ml) tilsettes metyljodid (1,31 g, 9,29 mmol) ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen røres ved romtemperatur i 15 timer. Fjern løsemidlet under vakuum, fortynn med vann og ekstraher med etylacetat (3x 10 ml). De kombinerte organiske lagene tørkes over natriumsulfat og konsentreres under redusert trykk. Det urene materialet renses med flash kromatografi ved å eluere med 8:2 heksan/etylacetat for å gi 0,35 g (70 %) av tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff. 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).

Den følgende forbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av intermediat fremstilling 41B, Metyl 6-brom-1-metyl-1H-indazol-3-karboksylat. Intermediat fremstilling 41C: Metyl 5-brom-1-metyl-1H-indol-2-karboksylat, (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).

Intermediat fremstilling 42

6-Brom-benzo[b]tiofen-3-karboksylsyre

Tittelforbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2446-2455.

Fremstilling 43

6-Brom-benzo[b]tiofen-3-karboksylsyreetylester

Tilnærming 1

En løsning av 6-Brom-benzo[b]tiofen-3-karboksytsyre (65 g, 252,8 mmol) og svovelsyre (0,10 ekv; 25,3 mmol, 1,35 ml, 2,48 g) i etanol (1,0 l) varmes ved 65 °C i 3 dager. Løsningen nedkjøles til romtemperatur. Det resulterende lysebrune presipitatet filtreres. Filterkaken vaskes med metanol for å gi tittelforbindelsen (32 g, 44 %).

Tilnærming 2

Oksalyklorid (717,2 g, 5,65 mol, 3,5 ekv) tilsettes til en 0-5 °C suspensjon av diklormetan (3,44 l) og aluminiumklorid (753,4 g, 5,65 mol, 3,5 ekv). Den resulterende suspensjonen røres i 30-60 minutter ved 0-5 °C og nedkjøles til -20 to -25 °C. En løsning av 6-brombenzo[b]tiofen (344 g, 1,614 mol, 1 ekv) i diklormetan (1,72 l) tilsettes i løpet av 1 time mens temperaturen opprettholdes ved -20 til -25 °C. Reaksjonsblandingen røres i 30 minutter ved -20 til -25 °C og varmes til 18 til 20 °C ved å anvende et varmt vannbad. Reaksjonsblandingen røres i 1,5 timer ved denne temperatur. Reaksjonsblandingen filtreres og filterkaken vaskes med diklormetan (3 x 300 ml). Det kombinerte filtratet konsentreres for å gi en tykk svart olje i flasken (600 g). Denne resten løses opp i diklormetan (1 l) og tilsettes til etanol (3.5 l) ved -10 til 0 °C i porsjoner ved en slik hastighet at temperaturen opprettholdes ved 10 til 20 °C. Med en gang tilsetningen er fullstendig blir reaksjonsblandingen delvis konsentrert for å fjerne kun diklormetan og deretter frigjøres vakuumet. Reaksjonsblandingen varmes til 60-70 °C og røres ved denne temperaturen i 1 time. Når reaksjonen er fullstendig dekanteres løsningen fra den resulterende tjæren. Tjæren kastes. Etanol-løsningen evaporeres til en rest. Resten fortynnes med (2 l).

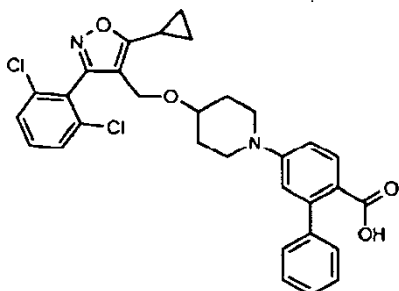
Ved dette punktet blir den nåværende reaksjonsblandingen kombinert med reaksjonsblandingen fra en annen batch av reaksjonen for ytterligere opparbeidelse (startet med 330 g 6-Brombenzo[b]tiofen, 1,549 mol). Den kombinerte reaksjonsblandingen helles inn i en rørt blanding av EtOAc (1 l) og saltløsning (10 l). Lagene separeres og det organiske laget vaskes med saltløsning (2 l). Det kombinerte vandige laget ekstraheres med EtOAc (4 l). Det organiske laget vaskes med saltløsning (1 l). De kombinerte organiske lagene tørkes over magnesiumsulfat og trekull, filtreres og konsentreres under redusert trykk. Den resulterende oljen konsentreres ytterligere i en vakuumovn i 15 timer ved romtemperatur for å gi voksaktige faste stoffer etter tørking (750 g). De faste stoffene suspenderes i heptan (5 l) med røring og suspensjonen varmes til 70 °C. Suspensjonen filtreres. De faste stoffene suspenderes i heptan (5 l) og varmes til 70 °C. Suspensjonen røres i 10-20 minutter ved denne temperaturen og filtreres. Filter-

kaken vaskes med heptan (1L). Heptanfiltratene samles og konsentreres under redusert trykk for å gi lysbrune faste stoffer (550 g). De faste stoffene løses opp i heptan (4 l) ved 60 °C. Den resulterende løsningen nedkjøles til 35 til 50 °C. Løsningen blir jevnt plassert på to pluggar med silikagel (1,5 kg hver) og elueres med 0,5 % EtOAc i heptan. De rene produktfraksjonene kombineres, konsentreres og renses som beskrevet over. Det totalt rensede produktet isoleres (500 g) og krystalliseres fra heptan (1,2 l). De faste stoffene samles ved filtrering, vaskes med kald heptan (200 ml, -20 °C) og tørkes i en vakuumovn ved romtemperatur i 15 timer for å gi tittelforbindelsen (460 g, 51 %). GC analyse 98,8 %; 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).

EKSEMPLER

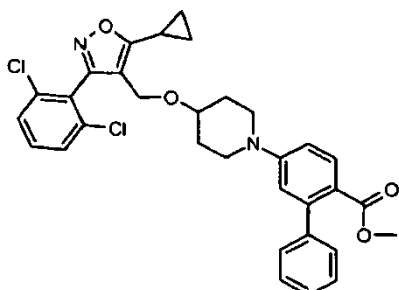
Eksempel 1

5-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]piperidin-1-yl}-bifenyl-2-karboksylsyre



Trinn 1

5-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifen-yl-2-karboksylsyremetyler



En blanding av 5-(4-hydroksy-piperidin-1-yl)-bifenyl-2-karboksyisyremetyler (318 mg, 1,02 mmol), 4-brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol (375 mg, 1,08 mmol) og natriumhydrid (52 mg, 1,30 mmol) i dimetylformamid (4 ml), røres ved romtemperatur i 2,5 timer. Blandingen fordeles mellom mettet vandig ammoniumklorid og etylacetat. Lagene separeres og det vandige laget ekstraheres med etylacetat (3x). Etylacetatlagene vaskes med saltløsning (3x), tørkes (MgSO₄) og konsentreres under redusert trykk. Det urene materialet renses på silika (40g) ved å eluere med en gradient av etylacetat i heptan (0-60%) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (245 mg, 42%) som en glassaktig film. LC-ES/MS m/z 579,2 (M+1).

Trinn 2

5-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-2-karboksyisyre

En blanding av 5-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-2-karboksyisyremetyler (240 mg, 416 µmol) i THF (4 ml), MeOH (4 ml) og 5,0 M NaOH (2,0 ml) varmes ved 70 °C i 4 timer. Blandingen nedkjøles til romtemperatur og 5 M HCl (2,0 ml) tilsettes. Blandingen konsentreres til tørrhet. En liten mengde MeOH tilsettes og produktet presipiteres ved å tilsette vann. Tittelforbindelsen (200 mg, 85%) samles ved vakuumfiltrering. LC-ES/MS m/z 564,0 (M+1).

Forbindelsene oppført i tabell 1 fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av 5-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-2-karboksyisyre ved å anvende det egnede startmaterialet.

TABELL 1

Eks Nr	Navn	Data
2	5-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-2-karboksyisyre	LC-ES/MS m/z 579,2 (M+1)

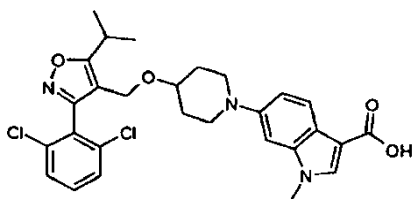
3	5-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-2- karboksylsyre	LC-ES/MS m/z 567,0 (M+1)
4	4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-naftalen-1- karboksylsyre	LC-ES/MS m/z 540,0 (M+1)
5	4- {4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-3-metyl-benzosyre	LC-ES/MS m/z 503,0 (M+1)
6	4-{4-[5-isopropyl-3-(2-trifluorometoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}- benzosyre	LC-ES/MS m/z 50,0 (M+1)
7	4- {4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}- benzosyre	LC-ES/MS m/z 488,0 (M+1)
8	4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluorometoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-2-metyl- benzosyre	LC-ES/MS m/z 517,2 (M+1)
9	4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-2-metyl- benzosyre	LC-ES/MS m/z 501,0 (M+1)
10	4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-2-metyl- benzosyre	LC-ES/MS m/z 504,0 (M+1)

11	4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}- benzosyre	LC-ES/MS m/z 490,0 (M+1)
12	4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}- benzosyre	LC-ES/MS m/z 489,0 (M+1)
13	4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}- benzosyre	LC-ES/MS m/z 490,0 (M+1)
14	4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-trifluormetyl-3H-[1,2,3]triazol-4-ylmetoksyl-piperidin-1-yl]- benzosyre *	ES/MS m/z 513,0 (M-1)
15	4-{4-[2-(2,6-Diklor-fenyl)-4-isopropyl-2H-pyrazol-3-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}- benzosyre	LC-ES/MS m/c 489,3 (M+1)
16	4-{4-[4-Cyklopropyl-2-(2,6-diklor-fenyl)-2H-pyrazol-3-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}- benzosyre	LC-ES/MS m/e 487,0 (M+1)
* Eksempel 14 involverer anvendelsen av LiOH istedenfor NaOH i hydrolysen i trinn 2.		

Eksempel 17

6-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre

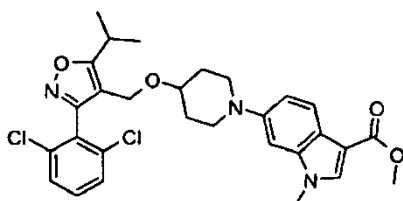
5



Trinn 1

6-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylyremetylester

5



10 Natriumhydrid (60%, 93 mg, 1,2 ekv, 2,3 mmol) tilsettes ved romtempera-
tur under nitrogenatmosfære til en løsning av 6-(4-hydroksy-piperidin-1-yl)-1-
metyl-1H-indol-3-karboksylyremetylester (557 mg, 1,00 ekv, 1,93 mmol), te-
tra-n-butylammoniumjodid (73 mg, 0,1 ekv, 193 µmol) og 4-brommetyl-3-(2,6-
diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol (674 mg, 1 ekv, 1,93 mmol) i vannfri tetra-
15 hydrofuran (6 ml). Reaksjonsblandingen røres i 6 timer. Vandig mettet NH₄Cl
tilsettes og den resulterende vandige løsningen ekstraheres med etylacetat. De
organiske lagene kombineres, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og
konsentreres under redusert trykk. Resten renses via flash kromatografi (40 g
silika) ved å eluere med en gradient av etylacetat: heksan (10% til 100%) for å
20 gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (205 mg, 19%). ES/MS m/z 556,0
(M+1).

Trinn 2

6-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylysyre

25 En løsning av 2N litiumhydroksid (0,9 ml, 5 ekv, 1,8 mmol) tilsettes til en
løsning av 6-{4-[3-(2,6-diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-
piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylyremetylester (200 mg, 1,00 ekv,
0,36 mmol) i 1,4-dioksan (4 ml). Blandingen røres ved 90 °C i 24 timer. Det
organiske løsemidlet fjernes, HCl (1M) tilsettes for å justere pH til 3-4 og den
30 resulterende vandige løsningen ekstraheres med diklormetan. De organiske la-
gene kombineres, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og konsentreres
under redusert trykk. Resten renses med flash kromatografi (12 g silika) ved å
eluere med en gradient av etylacetat i heksan (10% til 100%) for å tilveiebringe

tittelforbindelsen som et blekt brunt fast stoff (168 mg, 86%). ES/MS m/z 542,0 (M+1).

- 5 Forbindelsene som er oppført i tabell 2 fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av 6-{4-[3-(2,6-diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksytsyre ved å anvende det egnede startmaterialet.

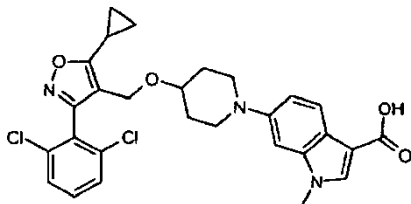
TABELL 2

Eks Nr	Navn	Data
18	6-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-benzo[b]tiofen-3- karboksytsyre	ES/MS m/z 545,0 (M+1)
19	6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluorometoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3- karboksytsyre	ES/MS m/z 556,0 (M+1)
20	6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-benzo[b]tiofen-3- karboksytsyre	ES/MS m/z 543,0 (M+1)
21	4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'- karboksytsyre	ES/MS m/z 488,0 (M+1)
22	4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-3-metyl-benzosyre	ES/MS m/z 503,0 (M+1)

Eksempel 23

6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre

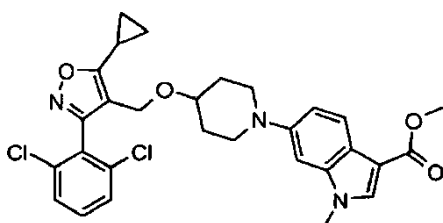
5



Trinn 1

6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyremetyler

10



15

Tetrahydrofuran (4 ml) tilsettes ved romtemperatur til en blanding av 18-krone-6 (306 mg, 1,14 mmol), tert-butyl alkohol, kaliumderivat (134 mg, 1,14 mmol) og 6-(4-hydroksy-piperidin-1-yl)-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre metylester (300 mg, 1,040 mmol). Blandingen røres i 15 minutter og deretter tilsettes 4-brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol (361 mg, 1,04 mmol). Etter 1,5 timer tilsettes en mettet løsning av NH_4Cl og ekstraheres med etylacetat. De organiske lagene kombineres, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og løsemidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses med flash kromatografi (12g silika) ved å eluere med en gradient av heksan:etylacetat fra 20 % til 100 % for å tilveiebringe tittelforbindelsen (196 mg, 34 %) som et hvitt fast stoff. ES/MS m/z 554,0 ($M+1$).

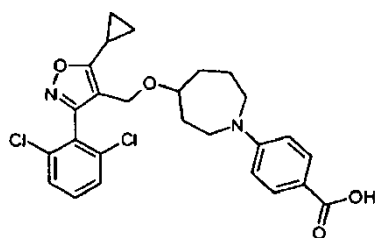
25

Trinn 2

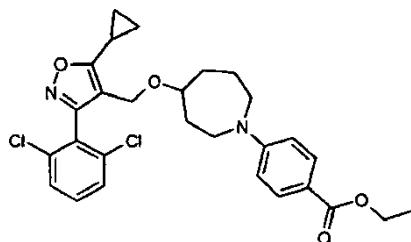
6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksytsyre

En løsning av 2M litiumhydroksid (1,2 ml, 2,46 mmol) tilsettes til en løsning av 6-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksytsyremetylester (195 mg, 351,7 μ mol) i 1,4-dioksan (5 ml) og blandingen røres ved 80 °C over natt. Det organiske løsemidlet fjernes og HCl (1M) tilsettes inntil løsningen når pH 3-4. Det faste stoffet filtreres og vaskes med vann og acetonitril for å gi tittelforbindelsen (165 mg, 87%) som et hvitt fast stoff. ES/MS m/z 540,0 (M+1).

Eksempel 24

4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzoesyre, isomer A

Trinn 1

4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzoesyreetyler

Vannfritt tetrahydrofuran (5 ml) tilsettes ved romtemperatur til en blanding av 4-(4-hydroksy-azepan-1-yl)-benzoesyreetyler (364 mg, 1,38 mmol), 18-krone-6 (407 mg, 1,52 mmol) og tert-butylalkohol, kaliumderivat (178 mg, 1,52 mmol). Blandingen røres i 5 minutter og tilsettes deretter 4-brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol (480 mg, 1,38 mmol). Etter 1,5 timer

fjernes løsemidlet og vann tilsettes. Den vandige fasen ekstraheres med etylacetat. De organiske lagene kombineres, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og løsemidlet fjernes under redusert trykk. Resten renses med flash kromatografi (40 g silika) ved å eluere med en gradient av etylacetat/heksan (0 % til 30 %) for å gi tittelforbindelsen som et fargeløst voksaktig fast stoff (203 mg, 28 %). ES/MS m/z 529,0 (M+1).

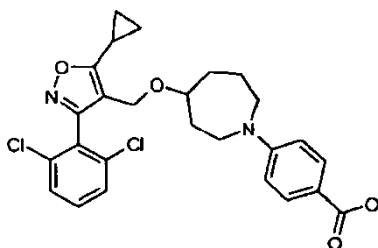
HPLC chiral separasjon: Chiralpak AD (250 x 4,6mm, 10um): 6:4 Heks/IPA(0,2 % DMEA) (strømningshastighet: 12 ml/minutt)

60 mg av isomer A oppnås

75 mg av isomer B oppnås

Trinn 2

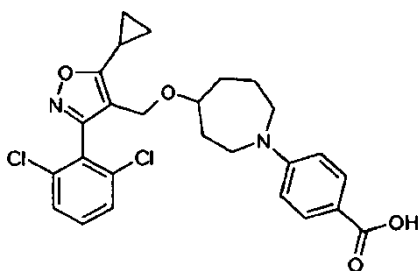
4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzoesyre



En løsning av 2M litiumhydroksid (283 µL, 566 µmol) tilsettes til en løsning av 4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzoesyreetylster (isomer A, 60 mg, 113 µmol) i 1,4-dioksan (2 ml) og blandingen røres ved 90 °C over natt. Det organiske løsemidlet fjernes og HCl (1M) tilsettes inntil løsningen har en pH på 3-4. Det faste stoffet filtreres og renses med flash kromatografi (12 g silika) ved å eluere med en gradient av diklor-metan:etylacetat fra 10 % til 20 % for å gi tittelforbindelsen (50 mg, 88 %) som et hvitt fast stoff. ES/MS m/z 501,0 (M+1)

Eksempel 25

4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzoesyre, isomer B

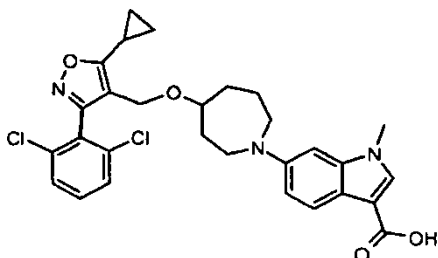


- 5 Tittelforbindelsen fremstilles vesentlig som beskrevet i trinn 2 i fremstillingen av 4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzoesyre, isomer A, ved å anvende isomer B isolert fra trinn 1 av 4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzoesyre. ES/MS m/z 501,0 (M+1).

10

Eksempel 26

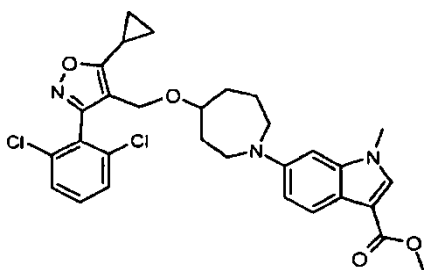
6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre



15

Trinn 1

6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyremetylester



20

En blanding av 4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepanhydroklorid (298 mg, 0,713 mmol), 6-brom-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyremetylester (195 mg, 0,727 mmol), koppar(I)jod (40 mg, 0,208 mmol), DL-prolin (60 mg, 0,516 mmol) og kaliumkarbonat (385 mg, 2,79 mmol) i dimetylsulfoksid (3 ml) varmes til 100°C i 18 timer under nitrogenatmosfære. Mettet vandig ammoniumklorid tilsettes og blandingen ekstraheres med etylacetat (3x). De kombinerte etylacetatlagene vaskes med vann (2x), saltløsning (3x), tørkes (MgSO₄) og konsentreres under redusert trykk. Resten renses med flashkromatografi (40 g silia) ved å anvende en gradient av etylacetat i heptan (0 til 70%) for å tilveiebringe tittelforbindelsen (47 mg, 12%). LC-ES/MS m/z 569,0 (M+1).

Trinn 2

6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyre

Ved å følge fremgangsmåten vesentlig som beskrevet i eksempel 1, trinn 2 for 5-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-2-karboksyisyre, 6-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyre metylester (47 mg, 0,083 mmol), ble det oppnådd 28 mg (61%) av tittelforbindelsen. LC-ES/MS m/z 554,0 (M+1).

Eksempel 27, oppført i tabell 3, fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av eksempel 26, 6-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyre ved å anvende de egnede startmaterialene. For eksemplene 27A-27D i tabell 3, følg fremgangsmåten vesentlig som beskrevet i eksempel 26, trinn 1 med unntak av at reaksjonene gjøres ferdig i et forseglet rør med varming til 110°C. For eksemplene 27C-27D, trinn 2, substituer omlag 10 ekv LiOH i NaOH, nok til at reaksjonen blir helt ferdig og tilsett vann i lik (vol/vol) mengde til tetrahydrofuran og metanol. Rør reaksjonsblandingen over natt ved romtemperatur, nøytraliser til pH 6 med 1N HCl og konsentrer til tørrhet. Fortynn materialet med vann, ekstraher med etylacetat, tørk med Na₂SO₄ og konsentrer for å gi tittelforbindelsene.

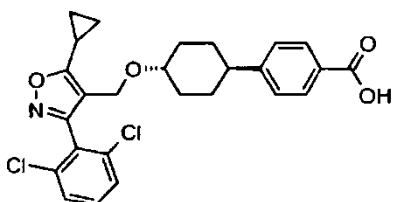
TABELL 3

Eks Nr	Navn	Data
27	6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzo[b]tiofen-3-karbyoksylysyre	ES/MS (M+1) 557
27A	5-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)piperidin-1-yl)-1-metyl-1 <i>H</i> -indol-2-karboksylysyre	ES/MS (M+1) 541
27B	5-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)piperidin-1-yl)benzo[b]tiofen-2-karboksylysyre	ES/MS (M+1) 544
27C	6-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)piperidin-1-yl)benzo[d]isotiazol-3-karboksylysyre	ES/MS (M+1) 544
27D	6-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)piperidin-1-yl)-1-metyl-1 <i>H</i> -indazol-3-karboksylysyre	ES/MS (M+1) 543

Eksempel 28

Trans-4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-benzosyre

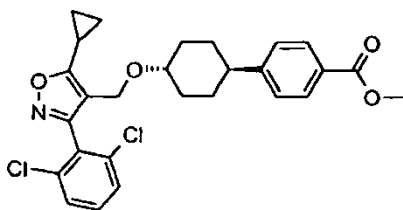
5



Trinn 1

Trans-4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-benzosyremetylester

10



Trans-trifluor-metansulfonsyre 4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)-
isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-fenylester (1,03 mmol, 606,00 mg), meta-
5 nol (10ml), acetonitril (15 ml), trietylamin (5,17 mmol, 720,00 µL), Pd(OAc)₂
(52,56 µmol, 11,80 mg) og 1,4-bis(difenylfosfino)butan (61,90 µmol, 26,40 mg)
kombineres og varmes til 100 °C under CO gass (100 psi) i 4 timer. Reaksjons-
blandingen nedkjøles, filtreres og konsentreres under redusert trykk. Den urene
blandingen renses med radial kromatografi (4 mm plate) ved å eluere med en
10 gradient av heksaner/EtOAc (85:15 til 80:20) for å gi tittelforbindelsen (422 mg,
82 %) som et hvitt fast stoff. MS m/z 501,8 (M+1).

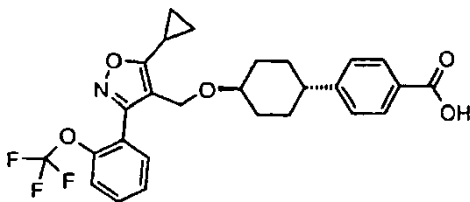
Trinn 2

15 Trans-4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
cykloheksyl}-benzosyre

Trans-4-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
cykloheksyl}-benzosyremetylester (823,31 µmol, 412,00 mg) oppløses i tetra-
hydrofuran (8 ml) og metanol (10 ml). 2 N vandig NaOH (2,5 ml, 5 mmol) tilset-
tes og blandingen varmes til 52 °C i 2 timer. Reaksjonsblandingen nedkjøles og
20 konsentreres under redusert trykk. Resten samles ved filtrering, vaskes med
vann og tørkes under vakuum for å gi tittelforbindelsen (313 mg, 78 %) som et
hvitt fast stoff. MS m/z 487,8 (M+1).

Eksempel 29

25 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
cykloheksyl}-benzosyre

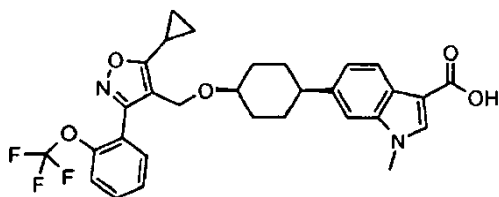


Tittelforbindelsen fremstilles vesentlig i følge fremstillingen av trans-4-{4-

[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-benzoesyre ved å anvende det egnede startmaterialet. ES/MS m/z 502,0 (M+1).

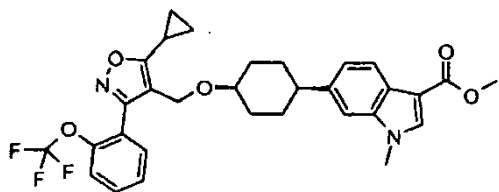
Eksempel 30

- 5 Cis-6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre



Trinn 1

- 10 Cis-6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyremetylester



- 15 Tittelforbindelsen som en cis/trans blanding fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av trans-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-4-{4-[4-(4-metoksy-benzylloksy)-fenyl]-cykloheksyl-oksymetyl}-isoksazol ved å starte fra 1,6-(4-hydroksycykloheksyl)-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyremetylester (202 mg, 0,703 mmol) og 4-brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol (382 mg, 1,05 mmol). Isomerene separeres med silikagelkromatografi ved å eluere med en gradient av 25-40 % EtOAc/heksaner for å gi cis-isomeren [62 mg, 15,5 %; MS m/z 569,0 (M+1)] og trans-isomeren [52 mg, 13 %; MS m/z 569,0 (M+1)].

- 25 Trinn 2

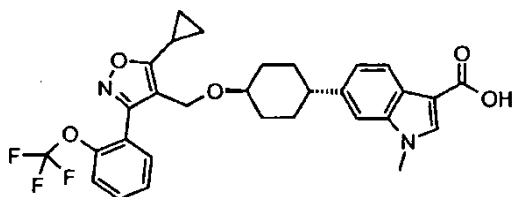
Cis-6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre

- 2 Tittelforbindelsen (42 mg, 69 %) fremstilles vesentlig som beskrevet i trinn 2 av trans-4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-benzoesyre ved å anvende cis-6-(4-hydroksy-cykloheksyl)-1-metyl-
- 30

1H-indol-3-karboksyisyremetylester (62 mg, 0,11 mmol) isolert i trinn 1 over.
MS m/z 555,2 (M+1).

Eksempel 31

5 Trans-6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
cykloheksyl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyre

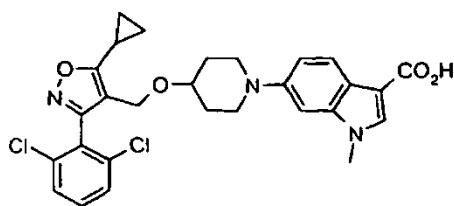


10

Tittelforbindelsen (32 mg, 63 %) fremstilles vesentlig som beskrevet i trinn
2 av cis- 6-{4-[5-cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-
ylmetoksy]-cykloheksyl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyre ved å anvende
trans-isomeren isolert i trinn 1 i fremstillingen av cis-6-{4-[5-cyklopropyl-3-(2-
15 trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-1-metyl-1H-indol-3-
karboksyisyre metylester. ES/MS m/z 555,2 (M+1).

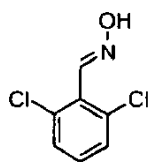
Eksempel 32

20 6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-
1-metyl-1H-indol-3-karboksyisyre



Trinn 1

25 2,6-Diklor-benzaldehydoksim

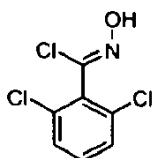


Natriumhydroksid 3 N (3,14 l, 9,43 mol) tilsettes dråpevis til en rørt suspensjon av hydroksylaminhydroklorid (675,55 g, 9,43 mol) i 0,5 l vann ved 0 °C. Til denne blandingen tilsettes dråpevis en suspensjon av 2,6-diklorbenzaldehyd (1500 g, 8,57 mol) i 7,5 l etanol og reaksjonen varmes ved 90 °C over natt. Blandingen nedkjøles til romtemperatur og konsentreres deretter til tørrhet. Det faste stoffet tritureres i en blanding av H₂O/EtOH, 10:1 (4,4 l), filtreres og tørkes under høyvakuum ved 45 °C over natt. 1621,78 g av tittelforbindelsen (99 % utbytte) skaffes tilveie som et hvitt fast stoff. MS (m/e): 190 (M+1).

Alternativ fremgangsmåte: Tilsett trietylamin (23,1 g, 229 mmol) dråpevis til en løsning av 2,6-diklor-benzaldehyd (20,0 g, 114 mmol) og hydroksylaminhydroklorid (10,3 g, 149 mmol) i diklormetan (200 ml). Rør reaksjonsblandingen i 8 timer. Tilsett vann (200 ml). Separer fasene og ekstraher den vandige fasen med diklormetan (100 ml). Vask de kombinerte organiske fasene med vann (100 ml). Konsentrer de organiske fasene for å gi 28,8 g (94 %) av tittelforbindelsen.

Trinn 2

2,6-Diklor-benzaldehyd klor-oksim



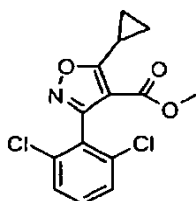
N-klorsuksinimid (1162 g, 8,53 mol) i DMF (4,5 l) tilsettes dråpevis over en løsning av 2,6-diklor-benzaldehydoksim (1621,78 g, 8,53 mol) i DMF (5,3 l) varmet ved 40 °C (tilsettingen er fullstendig i løpet av ca 6 timer). Blandingen røres i 1 time ved den temperaturen. Reaksjonen nedkjøles ved romtemperatur, helles over i H₂O (30 l) ved 0 °C og ekstraheres med MTBE (36 l) og den vandige fasen kastes. Det organiske laget vaskes med saltløsning, tørkes over Na₂SO₄, filtreres og evaporeres til tørrhet (ved 30 °C). DRåproduktet, som en fast-olje, tritureres i 1 l heksan og det faste stoffet som dannes filtreres og tørkes under vakuum for å fremskaffe den ønskede forbindelse (1440,9 g, 75 % utbytte). MS (m/e): 224 (M+1).

Alternativ fremgangsmåte: Tilsett en løsning av N-klorsuksinimid (8,4 g, 62,8 mmol) i DMF (33 ml) til en 42 °C løsning av 2,6-diklor-benzaldehydoksim (217 g, 1,14 mol) i DMF (700 ml). Rør i 30 minutter og tilsett deretter en løsning

av N-klorosuksinimid (159 g, 1,19 mol) i DMF (617 ml) mens temperaturen holdes mellom 40 °C og 45 °C. Rør i 1 time. Nedkjøl til romtemperatur og rør i 2 timer. Den resulterende løsningen av tittelforbindelsen anvendes direkte i trinn 3.

5

Trinn 3

5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-karboksylysmetylester

10 Trietylamin (1,82 l, 12,84 mol) tilsettes til 3-cyklopropyl-3-okso-propionsyre metylester (913 g, 6,42 mol) og blandingen røres ved romtemperatur i 30 minutter. Deretter nedkjøles blandingen til ca 10 °C og en suspensjon av 2,6-diklorbenzaldehyd klor-oksim (1440,9 g, 6,42 mol) i EtOH (3,2 l) tilsettes lang-

15 somt (den indre temperaturen overskrider ikke 24 °C). Etter tilsetningen røres reaksjonen over natt ved romtemperatur. Reaksjonen fortynnes med EtOAc (5,3 l) og vaskes med vann (1,7 l). Lagene separeres og det vandige laget ekstraheres med EtOAc (3 l). De kombinerte organiske lagene vaskes med saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ (vannfritt), filtreres og konsentreres til ca 10 % av det totale

20 volumet. Presipitatet som dannes filtreres, tritureres med eter (2 l) og tørkes under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1275,36 g, 64 % utbytte) som et hvitt fast stoff. MS (m/e): 312 (M+1).

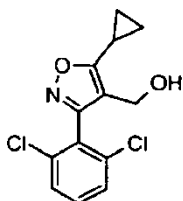
Alternativ fremgangsmåte:

25 Tilsett trietylamin (20,2 g, 0,2 mol) til 3-cyklopropyl-2-okso-propionsyre metylester (18,5 g, 0,13 mol) og rør ved romtemperatur i 30 minutter. Tilsett den resulterende løsningen til 1/10 av den tidligere fremstilte DMF løsningen av 2,5 diklorbenzaldehyd-klor-oksim (Alternativ fremgangsmåte Trinn 2) mellom 10 °C og 20 °C. Varm til 25 °C til 30 °C og rør i 20 timer, tilsett vann (285 ml). Rør i 1 time og filtrer for å gi 30,2 g (56 %) av tittelforbindelsen.

30

Trinn 4

[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-yl]-metanol

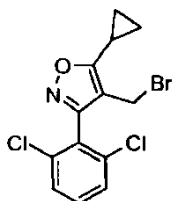


Diisobutylaluminiumhydrid 1 M/toluen (4,62 l, 4,62 mol) tilsettes dråpevis til en rørt løsning av 5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-karboksyisyremetyler (687,14g, 2,20 mol) i THF (4,4 l) ved 0 °C. Reaksjonen røres ved romtemperatur i 2 timer. Metanol (150 ml) tilsettes over blandingen ved 0 °C og røres i 10 min. Deretter tilsettes vann (2,2 l) og EtOAc (4,3 l). Pre-sipitatet som dannes filtreres gjennom celite og alle løsemidlene fjernes under vakuum. Det faste stoffet tritureres i 1 l heksan og tørkes under vakuumfiltrering for å fremskaffe tittelforbindelsen (534,7 g, 85 % utbytte) som et hvitt fast stoff. MS (m/e): 312 (M+1).

Alternativ fremgangsmåte: Nedkjøl en løsning av 5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-karboksyisyremetyler (62,4 g, 200 mmol) i diklormetan (400 ml) til 0 °C. Tilsett diisobutylaluminiumhydrid (440 ml, 1,0 M, 440 mmol) mens temperaturen opprettholdes mellom -5 °C og 0 °C. Rør den resulterende blandingen i 30 min. Varm til 15 °C til 25 °C og rør i 3 timer, tilsett reaksjons-løsningen til 2,0 M HCl (800 ml) ved ~8 °C til 10 °C. Rør i 30 minutter. Separer fasene og ekstraher den vandige fasen med diklormetan (200 ml). Vask de kombinerte organiske fasene med vann (3 X 100 ml). Konsentrer den organiske fasen til 180 ml total volum. Tilsett heptan (350 ml). Filtrer det resulterende faste stoffet for å gi 51,5 g (90 %) av tittelforbindelsen.

Trinn 5

4-Brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol



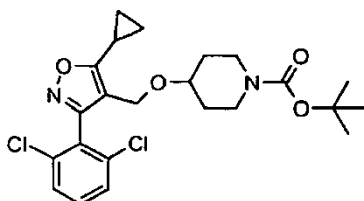
Til en løsning av 30g (105,58 mmol) [5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-yl]-metanol i 210 ml diklormetan tilsettes 41,96 g (158 mmol) trifenylfosfin. Den resulterende blandingen nedkjøles i et isbad (ca 0-10 °C) og til-

settes i porsjoner til karbontetrabromid (53 g, 158,37 mmol). Reaksjonen røres ved romtemperatur i 2 timer. Løsemidlet evaporeres for å fremskaffe en oransje olje som renses med silikagel kolonnekromatografi ved å anvende heksaner til heks/EtOAc 8:2 som elueringsmiddel for å fremskaffe 33 g av tittelforbindelsen som et fast hvitt stoff (90 %). MS (m/e): 346 (M+1).

Alternativ fremgangsmåte: Nedkjøl en løsning av (5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-yl)-metanol (100 g, 0,35 mol) i diklormetan (1200 ml) til -10 °C. Tilsett fosfor tribromid (105 g, 0,39 mol) dråpevis mens den indre temperaturen opprettholdes mellom -5 °C og 0 °C. Rør ved -5 °C til 0 °C i 30 min. Varm til mellom 20 °C og 25 °C og rør ved 20 °C til 35 °C i 2 timer, nedkjøl reaksjonsblandingen til 0 °C til 5 °C. Tilsett en vandig løsning av natriumbikarbonat (775 ml) dråpevis. Separer fasene. Ekstraher den vandige fasen med diklormetan (2 X 350 ml). Vask de kombinerte organiske fasene med vann (3 X 500 ml). Konsentrer den organiske fasen for å gi 115 g (94 %) av tittelforbindelsen som et fast stoff.

Trinn 6

4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester

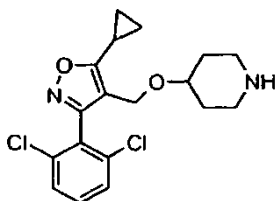


Til en løsning av 13,05g (64,83 mmol) 4-hydroksy-piperidin-1-karboksytsyre tert-butylester i THF (120 ml) tilsettes ved 0 °C (isbad) 18-krone-6 (19,6 g, 73,48 mmol) og kalium tertært butoksid (8,68 g, 73,48 mmol). Den resulterende blandingen røres i 20 min ved romtemperatur og tilsettes dråpevis til en løsning av 4-brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol (15 g, 43,22 mmol) i 75 ml THF. Den resulterende blandingen røres ved romtemperatur i 14 timer. Til reaksjonsblandingen tilsettes vann (500 ml) og den ekstraheres med EtOAc (3 x 200 ml). De organiske bestanddelene vaskes med saltløsning (2 x 250 ml), tørkes (Na₂SO₄), filtreres og konsentreres for å gi et råprodukt som

renses med flash kromatografi ved å eluere med heksaner/EtOAc 8:2 for å frem-skatte tittelforbindelsen som en svakt gul olje (16g (79 %)). MS (m/e): 467 (M+1).

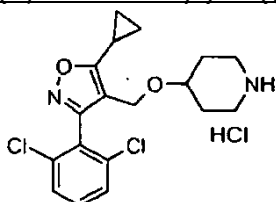
5 Trinn 7

4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin



I en nedkjølt (isbad) 500 ml flaske under nitrogen, tilsettes en løsning av 4-
[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-
karboksylsyre tert-butylester (16 g, 34,3 mmol) i diklormetan (80 ml). Dette
etterfølges av dråpevis tilsetning av trifluoreddiksyre (80 ml) (tilsatt i løpet av 30
minutter). Reaksjonen røres ved romtemperatur i 90 min. Løsemidlet fjernes
under vakuum, EtOAc tilsettes (400 ml) og blandingen vaskes med 2 N NaOH
(2x250 ml) og saltløsning. Det organiske laget tørkes over MgSO_4 , filtreres og
evaporeres for å fremskaffe tittelforbindelsen som en brun olje (11,78 g, 93 %).
MS (m/e): 367 (M+1).

Alternativ fremstilling: Trinn 6 og 7 kombineres for å danne 5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)-4-((piperidin-4-yloksy)metyl)isoksazolhydroklorid

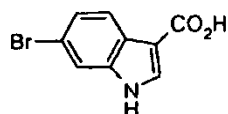


Nedkjøl en løsning av 4-hydroksy-piperidin-1-karboksylsyre tert-butylester
(352 g, 1,75 mol) og 18-krone-6 (463 g, 1,75 mol) i THF til mellom 0 °C og 5
°C. Tilsett kalium tert-butoksid (268 g, 2,39 mol) mens temperaturen opprett-
holdes mellom 0 °C og 10 °C. Nedkjøl den resulterende blandingen til -10 °C til -
5 °C. Tilsett en 40 vekt % løsning av 4-brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-
fenyl)-isoksazol i THF (1,38 kg, 1,59 mol) mens temperaturen opprettholdes
mellom -5 °C og 0 °C. Varm blandingen til 15 °C til 25 °C og rør i 2 timer. Ned-
kjøl til 0 °C til 5 °C og tilsett vann dråpevis mens temperaturen opprettholdes
mellom 0 °C og 10 °C. Tilsett etylacetat (3,5 l) og saltløsning (5,5 l). Separer

fasene og ekstraher den vandige fasen med etylacetat (2 x 2,5 l). Vask de kombinerte organiske fasene med saltløsning (3 x 5,5 l). Konsentrer den organiske fasen under vakuum til ca 1,5 l total volum for å gi en løsning av urent 4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-karboksylysyre tert-butylester. Tilsett mer etylacetat (3,0 l). Nedkjøl løsningen til 0 °C til 5 °C. Tilsett HCl (gassform) (319 g, 8,75 mol) mens temperaturen opprettholdes mellom 0 °C og 5 °C. Varm til 15 °C til 25 °C og rør i 4 timer. Konsentrer blandingen under vakuum til ca 1,2 l total volum. Filtrer det faste stoffet og vask med kald etylacetat (2 x 0,6 l). Tørk for å gi 506 g (79 %) av tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff. mp 200-202 °C (ved differensiell skanningskalorimetri).

Trinn 8

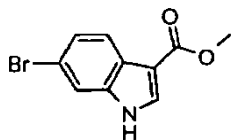
6-brom-indol-3-karboksylysyre



Brom (49,58g, 3100 mmol) tilsettes langsomt til en hvit suspensjon av indol-3-karboksylysyre (50 g, 310 mmol) i 500 ml eddiksyre ved romtemperatur og blandingen røres ved romtemperatur over natt. Det faste stoffet som dannes filtreres og tørkes under vakuum i 3 timer for å gi 45 g av tittelforbindelsen som et grått fast stoff (60 %). MS (m/e): 240 (M+1).

Trinn 9

6-Brom-1H-indol-3-karboksylysyremetylester

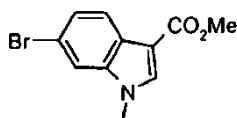


Acetylklorid (29,43 g, 374 mmol) tilsettes langsomt ved romtemperatur til en løsning av 6-brom-indol-3-karboksylysyre (45 g, 187,46 mmol) i 500 ml metanol og den resulterende løsningen røres ved 65 °C over natt. Reaksjonen nedkjøles til romtemperatur. Et hvitt presipitat kommer til syne under nedkjølingen. Etter røring i 2 timer ved romtemperatur filtreres det faste stoffet og tørkes un-

der vakuum. 34,4g (72 %) av tittelforbindelsen fremskaffes som et lysebrunt fast stoff. MS (m/e): 254 (M+1).

Trinn 10

5 6-Brom-1-metyl-1H-indol-3-karboksylyremetyler



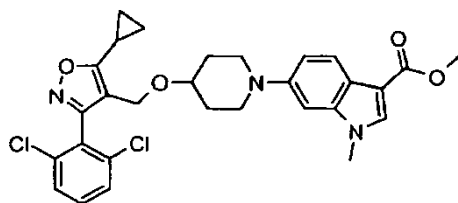
10 Til en blanding av 25 g (98,39 mmol) 6-brom-1H-indol-3-karboksylyremetyler og 27,20 g (196 mmol) kaliumkarbonat i 300 ml acetonitril tilsettes ved romtemperatur metyljodid (20,95 g, 147,6 mmol). Reaksjonsblandingens røres ved romtemperatur i 3 dager. Løsemidlet evaporeres, 500 ml vann tilsettes og det organiske laget ekstraheres med (3x300 ml) etylacetat. De organiske lagene kombineres, tørkes over magnesiumsulfat og evaporeres. Råproduktet renses med silikagel kromatografi ved å eluere med heks/EtOAc 8:2. Tittelforbindelsen (23,3 g (88 %)) fremskaffes som et brunt fast stoff. MS (m/e): 268 (M+1).

20 **Alternativ fremgangsmåte:** Tilsett dimetylkarbonat (1,3 l, 12,4 mol) til en blanding av 6-brom-1H-indol-3-karboksylyremetyler (1,3 kg, 5,1 mol) og kaliumkarbonat (1,41 kg, 10,2 mol) i DMF (6,0 l) ved romtemperatur. Varm blandingen til 130 °C og rør overnatt. Nedkjøl reaksjonsblandingens til ~3 °C og tilsett iskaldt vann (6 l). Filtrer det resulterende faste stoffet, vask med metanol (2 l) og tørk i en vakuumovn for å fremskaffe 1,1 kg (82 %) av tittelforbindelsen.

25

Trinn 11

6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylyremetyler



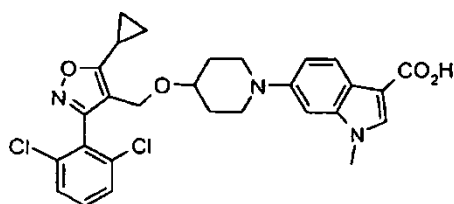
30

En 250 ml forseglet rundbunnet flaske under nitrogen tilsettes 4-[5-

cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin (15 g, 40,84 mmol), 6-brom-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyremetylester (15,33 g, 57,18 mmol), kaliumkarbonat (11,29 g, 81,68 mmol), kopper(I)jod (3,11 g, 16,34 mmol) og prolin (1,88g, 16,34 mmol) i 80 ml dimetylsulfoksid. Reaksjonsblandingen varmes ved 120 °C i 16 timer. Deretter nedkjøles den til romtemperatur, bremses med vann (200 ml) og ekstraheres med EtOAc (3 x 150 ml). De organiske lagene vaskes med vann og saltløsning, tørkes over MgSO₄, filtreres og evaporeres. Råproduktet renses med flash silikagel kromatografi ved å anvende heks/EtOAc 8:2 til 1:1 som elueringssystem for å fremskaffe 9,8 g av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (43 %). MS (m/e): 554 (M+1).

Trinn 12

6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre

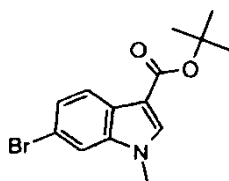


I en 500 ml rundbunnet flaske under nitrogen, som inneholder en løsning av 9 g (16,23 mmol) 6-{4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyremetylester i 80 ml metanol, 80 ml THF og 30 ml dioksan, tilsettes 2 N KOH (40 ml, 81,16 mmol). Reaksjonsblandingen røres ved 70 °C over natt. Reaksjonsblandingen nedkjøles så til romtemperatur og løsemidlet fjernes under vakuum. Resten fortynnes med 100 ml vann og vaskes med MTBE. Det vandige laget surgjøres (pH 5) ved tilsetning av 2 N HCl, deretter ekstraheres det med CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Det organiske tørkes over MgSO₄, filtreres og evaporeres for å gi et lysegrønt fast stoff som rekrystalliseres fra MeOH/CH₃CN (6,05g (70 %)). MS (m/e): 540 (M+1).

Alternative fremgangsmåter:

Trinn 10A

tert-Butyl 6-brom-1-metyl-1H-indol-3-karboksylat

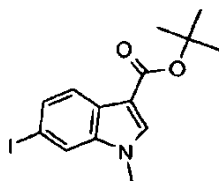


- 5 Oppløs 6-brom-1-metyl-1*H*-indol-3-karboksyisyremetylester (17,16 kg, 63,98 mol) i toluen (134,5 kg) under nitrogenatmosfære. Rør i minst 15 minutter. Tilsett magnesiumsulfat for å tørke og trekull for å fjerne farge fra løsningen og rør i minst 30 minutter. Filtrer blandingen. Oppløs natrium tert-butoksid (21,5 kg, 223,70 mol) i toluen (43,7 kg) under en nitrogenatmosfære. Tilsett startma-
- 10 terial løsningen til natrium tert-butoksid løsningen og varm reaksjonsblandingen langsomt i ca 2-3 timer til en temperatur på 105-108 °C og oppretthold temperaturen i 30-60 minutter. Etterfølg med TLC inntil ikke noe startmateriale kan observeres. Nedkjøl reaksjonen til romtemperatur og brems blandingen inn i vann (177,2 kg) nedkjølt til 0-10 °C. Rør reaksjonsblandingen i minst 30 minutter og separer det vandige laget og emulsjonen. Vask den organiske blandingen
- 15 med saltløsning (2 X 47,7 kg) og oppretthold emulsjonen med den vandige saltløsningsvasken. Ekstraher det kombinerte vandige laget med toluen (2 X 29,9 kg). Filtrer organisk lag og en eventuell emulsjon gjennom kiselgur. Vask filterkaken med toluen (6,1 kg). Vask de kombinerte organiske lagene med saltløsning (2 X 47,7 kg). Tilsett magnesiumsulfat (7 kg) og trekull (850 g) og rør i 30 minutter. Filtrer blandingen og konsentrer filtratet ved 50-55 °C til det minste rørbare volumet. Avslutt varming og tilsett heptan (47,3 kg) til blandingen. Nedkjøl suspensjonen til 0-5 °C i minst 2 timer og samle det faste stoffet ved filtrering. Skyll det faste stoffet med heptan nedkjølt til 0-5 °C. Tørk de faste stoffene
- 25 ved 30-35 °C i 12-72 timer under vakuum for å gi 13,110 kg (66 %) tittelforbindelsen.

Trinn 10B

tert-Butyl 6-jod-1-metyl-1*H*-indol-3-karboksylat

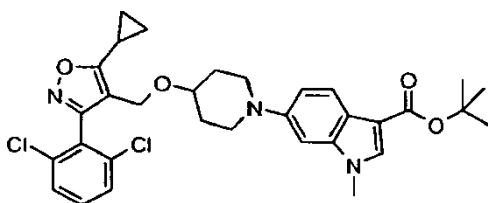
30



Tilsett *tert*-butyl 6-brom-1-metyl-1*H*-indol-3-karboksylat (25,87 kg, 83,4 mol) til 1,4-dioksan (187,3 kg) under en nitrogenatmosfære. Tilsett natriumjodid (25 kg, 166,79 mol), koppermjodid (3,2 kg, 16,80 mol), N,N'-dimetyletylendiamin (2,9 kg 32,90 mol) til reaksjonsblandingen og varm til tilbakestrømning (~102 °) i 36-48 timer. Nedkjøl til romtemperatur, filtrer gjennom 2 in-line filtre i serier, (henholdsvis 1 µm og 0,45 µm) inn i en tørr reaktor med egnet størrelse og skyll med dioksan (2 X 5,4 kg). Tilsett natriumjodid (12,5 kg, 83,39 mol), koppermjodid (1,6 kg, 8,4 mol) og N,N'-dimetyletylendiamin (1,5 kg, 17,02 mol) og varm blandingen til tilbakestrømning i 36-48 timer. Nedkjøl til 15-30 °C, tilsett vann (417 kg) til reaksjonsblandingen og rør i minst 1 time ved romtemperatur. Samle det faste stoffet ved filtrering og vask med vann. Tilsett de faste stoffene til etylacetat (188,1 kg) og rør i 30 minutter. Filtrer bort uløste faste stoffer gjennom et platefilter med en polypropylenfilterpute og filtrer filtratet gjennom 2 in-line filtre i serie (henholdsvis 1 µm og 0,45 µm). Vask de faste stoffene med etylacetat (2 x 11,3 kg) og filtrer filtratet gjennom 2 in-line filtre i serie (henholdsvis 1 µm og 0,45 µm) inn i det opprinnelige filtratet. Vask det organiske laget med vandig ammoniakk/vannløsning (2 x 81,7 kg), rør i minst 30 minutter og separer. Gjenta hvis det vandige ammoniakklaget ikke er fargeløst. Vask med saltløsning (57,8 kg), rør i minst 15 minutter og separer. Tilsett magnesiumsulfat (6 kg) og trekull (500 g) og rør i 20 minutter. Filtrer blandingen gjennom 2 in-line filtre i serie (henholdsvis 1 µm og 0,45 µm) inn i en tørr reaktor med egnet størrelse og skyll reaktoren med etylacetat (2 X 11,7 kg) med påfølgende filtrering gjennom de 2 in-line filtrene. Konsentrer de kombinerte filtratene ved en temperatur på 35-40 °C til minste rørbare volum. Tilsett metanol (26,4 kg) og konsentrer til minste rørbare volum. Tilsett metanol (66 kg) og nedkjøl til 0-10 °C og samle det faste stoffet ved filtrering. Tilsett det faste stoffet til metanol (197,9 kg) og varm til tilbakestrømning inntil en klar løsning fremskaffes. Nedkjøl til 0-5 °C i løpet av 2-3 timer og rør i minst 2 timer. Samle de faste stoffene ved filtrering, skyll reaktoren med metanol (2 X 13,2 kg), nedkjøl metanol til 0-5 °C og anvend for å skylle de filtrerte faste stoffene. Tørk de faste stoffene ved 35-40 °C i 12-72 timer under vakuum for å gi 16,412 kg (55 %) av tittelforbindelsen.

Trinn 11A

tert-Butyl 6-(4-{[3-(2,6-diklorfenyl)-5-cyklopropylisoksazol-4-yl]metoksy}piperidyl)-1-metylindol-3-karboksylat



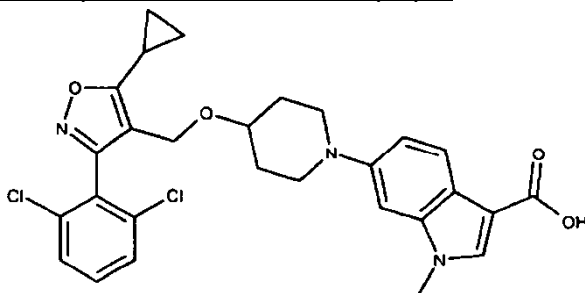
Tilsett 5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)-4-[(piperidin-4-yloksy)metyl] isok-
 sazolhydroklorid (15,609 kg, 38,66 mol) til toluen (229,5 kg) under en nitrogen-
 atmosfære. Tilsett *tert*-butyl 6-jod-1-metylinol-3-karboksylat (18,0 kg, 50,39
 5 mol) og natrium *tert*-butoksid (9,3 kg, 96,76 mol) og varm til 55-60 °C i minst 1
 time. Tilsett 2-dicykloheksylfosfino-2'-(N,N-dimetylamino)bifenyl (304 g, 0,77
 mol) og tris(dibenzyliden aceton)dipalladium, Pd₂dba₃ (354 g, 0,39 mol) og varm
 blandingen til 55-60 °C. Ikke la temperaturen komme over 65 °C. Etterfølg med
 10 TLC inntil det ikke observeres startmateriale (5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)-
 4-[(piperidin-4-yloksy)metyl] isoksazol hydroklorid) mer. Avbryt varming, tilsett
 vann (31,2 kg) og nedkjøl blandingen til 15-30 °C. Separer lagene og filtrer det
 vandige laget og emulsjon gjennom kiselgur. Vask filterkaken med toluen (2 x
 5,4 kg) og kombiner vaskingene med det vandige filtratet. Rør i 10 minutter og
 15 separer lagene. Kombiner det organiske laget med det opprinnelige organiske
 laget. Re-ekstraher det vandige laget med toluen (13,5 kg). Kombiner de orga-
 niske bestanddelene og vask med saltløsning (2 X 30,3 kg) og separer lagene.
 Tilsett magnesiumsulfat (5,0 kg) og trekull (800 g) til det organiske laget og rør i
 20 minutter. Filtrer blandingen. Skyll filterkaken med toluen (5,4 kg) og kombi-
 ner de organiske bestanddelene. Tilsett silikagel (7,0 kg) og rør i 20-30 minuter.
 Tilsett tiolavledet silikagel (6,2 kg) og rør i minst 15 timer. Filtrer de faste
 stoffene. Vask filterkaken med toluen (2 X 10,8 kg) og kombiner vaskene med
 filtrat. Konsentrer vaskene ved 50-55 °C til laveste rørbare volum. Nedkjøl til
 15-30 °C og tilsett heptan (22,3 kg) i en tynn strøm. Rør 30-60 minutter. Tilsett
 25 heptan (21,3 kg) i en tynn strøm og rør i minst 1 time. Nedkjøl til 0-5 °C og rør i
 1-2 timer. Samle de faste stoffene ved filtrering. Vask filterkaken med heptan (2
 X 4,2 kg) nedkjølt til 0-5 °C. Tørk de faste stoffene ved 50-55 °C i 12-72 timer
 under vakuum. Tilsett de tørre faste stoffene til toluen (45,7 kg) og vask inntil
 en klar løsning oppnås. Nedkjøl til 15-30 °C og tilsett heptan (36,2 kg). Rør i 30-
 30 90 minutter ved romtemperatur. Tilsett heptan (18,1 kg) og rør 30-90 minutter.
 Gjenta tilsetningen av heptan (18,1 kg) og rør i 1-2 timer. Nedkjøl suspensjonen
 til 0-5 °C og rør i 30-90 minutter. Samle de faste stoffene ved filtrering. Vask
 filterkaken med heptan (2 X 9,0 kg) nedkjølt til 0-5 °C. Tørk de faste stoffene

ved 50-55 °C i 12-72 timer under vakuum. Tilsett de tørre faste stoffene til metanol (118,6 kg) og varm suspensjonen til tilbakestrømning i 30-60 minutter. Nedkjøl suspensjonen til 0-5 °C og rør i 30-60 minutter. Samle de faste stoffene ved filtrering. Vask filterkaken med metanol (16,9 kg) nedkjølt til 0-5 °C.

5 Tørk de faste stoffene ved 45-50 °C i 12-72 timer under vakuum for å gi 19,102 kg (89 %) av tittelforbindelsen.

Trinn 12A

6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksytsyre



Til maursyre (116,5 kg), tilsett *tert*-butyl 6-(4-{[3-(2,6-diklorfenyl)-5-cyklopropylisoksazol-4-yl]metoksy}piperidyl)-1-metylindol-3-karboksylat (19,102 kg, 34,45 mol) under en nitrogenatmosfære. Rør blandingen ved 20-30 °C i 24-72 timer. Etterfølg med HPLC inntil det ikke observeres noe startmateriale.

15 Tilsett vann (286,5 kg) og rør i minst 1 time. Tilsett vann (133,7 kg) og rør i minst 30 minutter, gjenta med enda en tilsetning av vann (133,7 kg) med røring i minst 30 minutter. Samle de faste stoffene ved filtrering og skyll filterkaken med vann (3 X 30 kg). Tilsett de våte faste stoffene til metanol (75,5 kg) og rør suspensjonen i minst 12 timer. Nedkjøl suspensjonen til 0-5 °C og rør i minst 1

20 time. Samle de faste stoffene ved filtrering. Vask med en løsning av metanol (9,1 kg) og vann (1,1 kg) nedkjølt til 0-5 °C og gjenta. Tørk de faste stoffene ved 50-55 °C i 12-72 timer under vakuum. Tilsett de faste stoffene til maursyre (28,5 kg) og vann (2,3 kg) og rør i 10-20 minutter. Filtrer blandingen. Tilsett vann (49,7 kg) og rør i 30-60 minutter. Tilsett vann (2 X 36,6 kg) og rør i minst

25 30 minutter. Samle de faste stoffene ved filtrering og skyll med vann (3 X 15,9 kg). Tilsett de samlede faste stoffene til metanol (58,2 kg). Rør i minst 12 timer, nedkjøl til 0-5 °C og rør i minst 1 time. Samle de faste stoffene ved filtrering. Vask de faste stoffene med en løsning av metanol (8,1 kg) og vann (1,1 kg) nedkjølt til 0-5 °C, gjenta en gang. Tilsett de samlede faste stoffene til en løs-

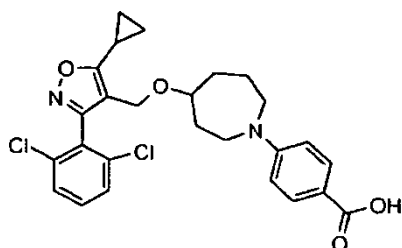
30 ning av metanol (115,6 kg) og vann (14,6 kg). Varm suspensjonen til tilbakestrømning, nedkjøl til 0-5 °C og rør i 1 time. Samle de faste stoffene ved filtre-

ring. Vask de faste stoffene med en løsning av metanol (17,3 kg) og vann (2,2 kg) nedkjølt til 0-5 °C, gjenta en gang. Tørk de samlede faste stoffene ved 60-65 °C i 12-72 timer under vakuum for å gi 13,584 kg (73 %) av tittelforbindelsen.

5

Eksempel 33

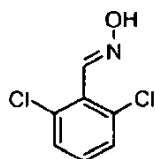
4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksyl-azepan-1-yl]-benzoesyre



10

Trinn 1

2,6-Diklor-benzaldehydoksime



15

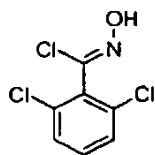
Natriumhydroksid 3N (3,14 l, 9,43 mol) tilsettes dråpevis til en rørt suspensjon av hydroksylaminhydroklorid (675,55 g, 9,43 mol) i 0,5 l vann ved 0 °C. Til denne blandingen tilsettes dråpevis en suspensjon av 2,6-diklorbenzaldehyd (1500 g, 8,57 mol) i 7,5 l etanol og reaksjonen varmes ved 90 °C overnatt. Blandingene nedkjøles til romtemperatur og deretter blir den konsentrert til tørrhet. Det faste stoffet tritureres i en blanding av H₂O/EtOH, 10:1 (4,4 l), filtreres og tørkes under høyvakuum ved 45 °C over natt. 1621,78 g av tittelforbindelsen (99 %) fremskaffes som et hvitt fast stoff. MS (m/e): 190 (M+1).

20

Trinn 2

25

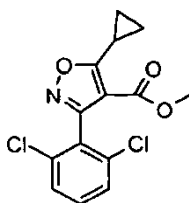
2,6-Diklor-benzaldehyd klor-oksime



N-klorsuksinimid (1162 g, 8,53 mol) i DMF (4,5 l) tilsettes dråpevis over en løsning av 2,6-diklor-benzaldehydoksime (1621,78 g, 8,53 mol) i DMF (5,3 l) varmet ved 40 °C (tilsetningen er fullstendig etter ca 6 timer). Blandingen røres i 1 time ved den temperaturen. Reaksjonen nedkjøles ved romtemperatur, helles over H₂O (30 l) ved 0 °C, og ekstraheres med MTBE (36 l). Det organiske laget vaskes med saltløsning, tørkes over Na₂SO₄, filtreres og evaporeres til tørrhet (ved 30 °C). Råprødet, som en fast-olje, tritureres i 1 l heksan og det faste stoffet som dannes filtreres og tørkes under vakuum for å fremskaffe den ønskede forbindelsen (1440,9 g, 75 % utbytte). MS (m/e): 224 (M+1).

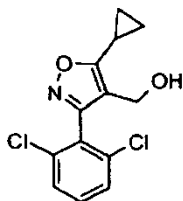
Trinn 3

5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-karboksylysyremetylester



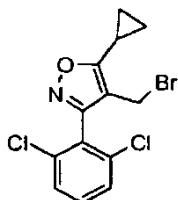
Trietylamin (1,82 l, 12,84 mol) tilsettes til 3-cyklopropyl-3-okso-propionsyremetylester (913g, 6,42 mol) og blandingen røres ved romtemperatur i 30 minutter. Deretter nedkjøles blandingen til ca 10 °C og en suspensjon av 2,6-diklorbenzaldehyd klor-oksime (1440,9 g, 6,42 mol) i EtOH (3,2 l) tilsettes langsomt (den indre temperaturen overskrider ikke 24 °C). Etter tilsetning røres reaksjonen over natt i romtemperatur. Reaksjonen fortynnes med EtOAc (5,3 l) og vaskes med vann (1,7 l). Lagene separeres og det vandige laget ekstraheres med EtOAc (3 l). De kombinerte organiske lagene vaskes med saltløsning, tørkes over Na₂SO₄ (vannfritt), filtreres og konsentreres til ca 10 % av det totale volumet. Presipitatet som dannes filtreres, tritureres med eter (2 l) og tørkes under vakuum for å gi tittelforbindelsen (1275,36 g, 64 % utbytte) som et hvitt fast stoff. MS (m/e): 312 (M+1).

Trinn 4

[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-yl]-metanol

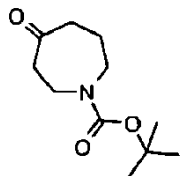
- 5 Diisobutylaluminiumhydrid 1 M/toluen (4,62 l, 4,62 mol) tilsettes dråpevis til en rørt løsning av 5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-karboksyisyremetylester (687,14 g, 2,20 mol) i THF (4,4 l) ved 0 °C. Reaksjonen røres ved romtemperatur i 2 timer. Metanol (150 ml) tilsettes over blandingen ved 0 °C og røres i 10 min. Deretter tilsettes vann (2,2 l) og EtOAc (4,3 l). Pre-
- 10 sipitatet som ble dannet filtreres gjennom celite og alle løsemidlene fjernes med vakuum. Det faste stoffet tritureres i 1 l heksan og tørkes under vakuumfiltrering for å fremskaffe tittelforbindelsen (534,7 g, 85 % utbytte) som et hvitt fast stoff. MS (m/e): 312 (M+1).

15 Trinn 5

4-Brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol

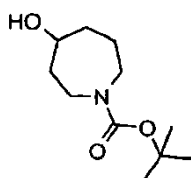
- 20 Til en løsning av 30g (105,58 mmol) [5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-yl]-metanol i 210 ml diklormetan tilsettes 41,96 g (158 mmol) trifenylfosfin. Den resulterende blandingen nedkjøles i et isbad (ca 0-10 °C) og tilsettes i porsjoner til karbontetrabromid (53 g, 158,37 mmol). Reaksjonen røres ved romtemperatur i 2 timer. Det faste stoffet evaporeres for å fremskaffe en oransje olje som renses med silikagel kolonnekromatografi ved å anvende heksaner til heks/EtOAc 8:2 som elueringsmiddel for å fremskaffe 33 g av tittelfor-
- 25 bindelsen som et hvitt fast stoff (90 %). MS (m/e): 346 (M+1).

Trinn 6

4-Okso-azepan-1-karboksytsyre tert-butylester

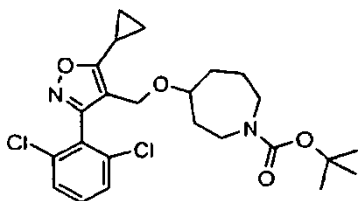
- 5 Til en løsning av heksahydro-4H-azepin-4-on monohydroklorid (4,87 g, 32,55 mmol) i 40 ml 1,4-dioksan tilsettes 8,06 g (35,80 mmol) di-*t*-butyldikarbonat. Den resulterende suspensjonen røres ved romtemperatur i 10 minutter etterfulgt av tilsetning av en oppslemming av 2,07 g natriumkarbonat (19,53 mmol) i vann. Den resulterende blandingen røres ved 80 °C i 2 timer.
- 10 Reaksjonsblandingen nedkjøles til romtemperatur og løsemidlet fjernes under redusert trykk. Resten fortynnes og ekstraheres med EtOAc (100 ml x 3). De kombinerte organiske lagene tørkes (Na₂SO₄), filtreres og konsentreres for å fremskaffe en oransje olje som renses på silikagel kolonnekromatografi (ved å eluere med heksaner/EtOAc 7:3) for å gi 6,51 g av tittelforbindelsen som en fargeløs olje (93 %). MS (m/e): 214 (M+1).
- 15

Trinn 7

4-Hydroksey-azepan-1-karboksytsyre tert-butylester

- 20 Til en løsning av 1 g (4,69 mmol) 4-okso-azepan-1-karboksytsyre tert-butylester i 2 ml metanol og 8ml THF, tilsettes ved 0 °C (isbad) natriumtetrahydroborat (0,18 g, 4,69 mmol). Den resulterende blandingen røres ved 0 °C i 1 time. Til reaksjonsblandingen tilsettes ved 0 °C (isbad) en løsning av HCl (1 N) (2 ml), deretter fjernes løsemidlet og den resulterende oppslemmingen fortynnes med vann og ekstraheres med EtOAc (250 ml). De organiske lagene kombineres, tørkes (Na₂SO₄), filtreres og konsentreres for å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje (0,95 g, 94 %). MS (m/e): 216 (M+1).
- 25

Trinn 8

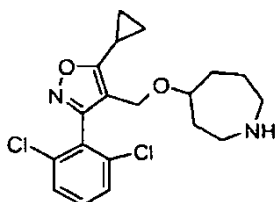
4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-karboksylysyre tert-butylester

5

Til en løsning av 36,11 g (167,7 mmol) 4-hydroksey-azepan-1-karboksylysyre tert-butylester i 300 ml tetrahydrofuran ved 0 °C (isbad), tilsettes 18-krone-6 (63,43 g, 237,58 mmol) og kalium tert-butoksid (28,06 g, 25,04 mmol). Den resulterende blandingen røres i 20 min ved romtemperatur under nitrogen, etterfulgt av tilsettingen av en løsning av 48,5 g (139,75 mmol) 4-Brommetyl-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol i 100 ml tetrahydrofuran over en 1 times periode. Den resulterende blandingen røres ved romtemperatur under nitrogenatmosfære i 12 timer. Vann (200 ml) tilsettes til reaksjonsblanding og løsemidlet fjernes under redusert trykk. Den resulterende brune oljen fortynnes med EtOAc (2 x 250 ml) og vaskes med saltløsning (2 x 150 ml). Det organiske laget tørkes (Na₂SO₄), filtreres og konsentreres for å gi et urent produkt som renses på silikagel kolonnekromatografi (ved å eluere med heksaner/EtOAc 8:2) for å fremskaffe 56 g av tittelforbindelsen som en hvit/gul olje. (83 %). MS (m/e): 481 (M+1).

20

Trinn 9

4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan

25

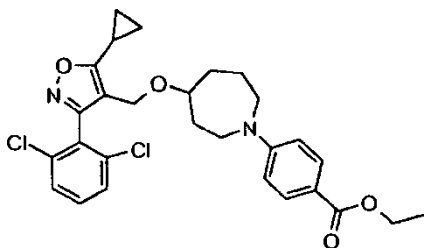
En løsning av 56 g (116,32 mmol) 4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-karboksylysyre tert-butylester i 150 ml diklorometan ved 0 °C (isbad) behandles med trifluoreddiksyre (150 ml, 1,98 mol). Blandingen røres ved romtemperatur under nitrogen i 2 timer. Reaksjonsblanding konsentreres. Det urene produktet oppløses med EtOAc (300 ml), vaskes med en løsning av 2 N NaOH (2 x 100 ml) og vaskes med saltløsning (1 x 100

30

ml). De organiske lagene tørkes (Na_2SO_4), filtreres og konsentreres for å gi 38 g av den ønskede forbindelsen som en gul olje (86 %). MS (m/e): 381 (M+1).

Trinn 10

- 5 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}benzosyreetyler



10

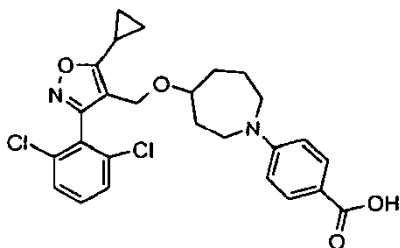
Til en løsning av 16 g (42 mmol) 4-[5-cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan i 40ml dimetylsulfoksid, tilsettes etyl 4-jodbenzoat (21g, 67 mmol), prolin (2 g, 16,7 mmol) og kopper(I)jodid (3,2 g, 16,7 mmol). Den resulterende blandingen avgasses med nitrogen etterfulgt av tilsettingen av kaliumkarbonat (11,6 g, 84 mmol). Reaksjonsblandingens røres ved 100 °C i 14 timer. Blandingens nedkjøles til romtemperatur og bremses med vann. Blandingens ekstraheres med EtOAc, de organiske lagene tørkes over MgSO_4 , filtreres og konsentreres for å gi et urent produkt som renses med silikagel kolonnekromatografi (ved å eluere med heksaner/EtOAc 8:2) for å fremskaffe 17 g av den racemiske tittelforbindelsen.

20

Det racemiske materialet utsettes for chiral rensing (Chiralpak™ kolonne, heks-DMEA (0,2 %)/ IPA 6:4 som elueringsmiddel) for å gi 8,28 g av den ønskede chirale isomeren (isomer B). MS (m/e): 529 (M+1).

Trinn 11

4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}benzosyre



5

Til en løsning av 8,28 g (15,64 mmol) 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzosyre etylester (isomer B) i 50 ml etanol og 150 ml tetrahydrofuran, tilsettes kaliumhydroksid (55,16 g, 78,19 mmol). Den resulterende blandingen røres ved 60 °C i 14 timer. Blanding-
 en nedkjøles til romtemperatur og surgjøres med 2 N HCl til pH 5-6. Løsemidlet fjernes under vakuum, den resulterende oppslemmingen fortynnes med CH₂Cl₂ (150 ml) og vaskes med vann (2 x 80 ml). Det organiske laget tørkes (MgSO₄),
 filtreres og konsentreres for å gi 7,76 g av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff (98 %). MS (m/e): 501(M+1).

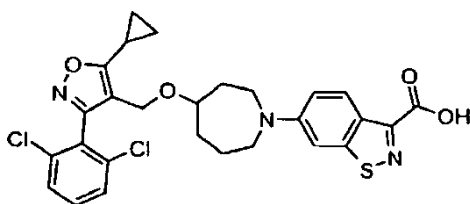
10

15

Eksempel 34

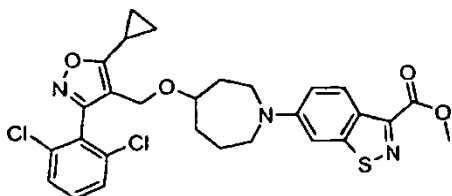
6-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[d]isotiazol-3-karboksylsyre

20



Trinn 1

Intermediat fremstilling 34A: Metyl 6-(4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[d]isotiazol-3-karboksylat



5

Til en ovnstørket flaske som er skylt med argon, tilsett 4-((azepan-4-yloksy)metyl)-5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol (0,51 g, 1,34 mmol), metyl 6-brombenzo[d]isotiazol-3-karboksylat (0,30 g, 1,10 mmol), cesiumkarbonat (0,51 g, 1,56 mmol), X-Fos (0,04 g, 0,084 mmol), xylen (10 ml) og Pd₂(dba)₃ (0,025 g, 0,028 mmol). Blås argon gjennom blandingen og varm til 130 °C inntil startmaterialene er konsumert som bekreftet med TLC. Nedkjøl reaksjonsblandingen til romtemperatur, filtrer gjennom celite og konsentrer under vakuum. Det urene produktet renses med flash kromatografi på silikagel ved å eluere med 6:4 heksan/etylacetat for å gi 0,30 g (47,0 %) av tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff. ES/MS m/z 571,11 (M+1).

10

15

Forbindelsene som er oppført i Tabell 4 fremstilles vesentlig som beskrevet i eksempel 34, trinn 1, ved å anvende de egnede amin- og bromidintermediatene (reagenser). Fremstilling 1 og 2 anvender S-Fos (0,075 ekv) og BINAP (0,075 ekv) istedenfor X-Fos (0,075 ekv) – som ble anvendt i alle andre fremstillinger i tabell 4.

20

TABELL 4

Fremst Nr	Navn	Data
35A	Metyl 4-(4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-2-metylbenzoat	ES/MS (M+1) 529,16
36A	Metyl 3-(4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzoat	ES/MS (M+1) 515,12
37A	Metyl 6-(4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-1-metyl-1 <i>H</i> -indazol-3-karboksylat	ES/MS (M+1) 571,13
38A	Metyl 5-(4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[b]tiofen-2-karboksylat	ES/MS (M+1) 571,09
39A	Metyl 5-(4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-1-metyl-1 <i>H</i> -indol-2-karboksylat	ES/MS (M+1) 568,26
40A	Metyl 6-(4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[b]tiofen-2-karboksylat	ES/MS (M+1) 571,12
41A	Metyl 6-(4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-1-metyl-1 <i>H</i> -indol-2-karboksylat	ES/MS (M+1) 568,25
42A	Metyl 4-(4-((1-(2,6-diklorfenyl)-4-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzoat	ES/MS (M+1) 516,15
43A	Metyl 4-(4-((1-(2,6-diklorfenyl)-4-isopropyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzoat	ES/MS (M+1) 517,15
44A	Metyl 4-(4-((5-cyklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzoat	ES/MS (M+1) 522,10

Fremst Nr	Navn	Data
45A	Metyl 6-(4-((5-cyklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-1-metyl-1H-indol-3-karboksylat	ES/MS (M+1) 584,30
46A	Etyl 6-(4-((5-cyklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[b]tiofen-3-karboksylat	ES/MS (M+1) 601,26

Trinn 2

6-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[d]isotiazol-3-karboksylsyre

5 Kaliumhydroksid (0,118 g, 2,10 mmol) tilsettes til en løsning av metyl 6-(4-((5-cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[d]isotiazol-3-karboksylat (0,30 g, 0,52 mmol) i etanol (2ml) og tetrahydrofuran (6 ml). Blandingen røres ved 60 °C i 24 timer og konsentreres under vakuum. Resten oppløses i vann (8 ml), surgjøres til pH~5 med 1 N HCl og ekstraheres med diklormetan (2x10 ml). De organiske ekstraktene tørkes over natrumsulfat og løsemidlet evaporeres under vakuum for å gi 0,15 g (51,0 %) av tittelforbindelsen som et offwhite fast stoff. ES/MS m/z 558,06 (M+1).

10 Forbindelsene som er oppført i taell 5 fremstilles vesentlig som beskrevet i fremstillingen av eksempel 34, trinn 2, ved å anvende estere fra fremstillingene 15 35A-46A.

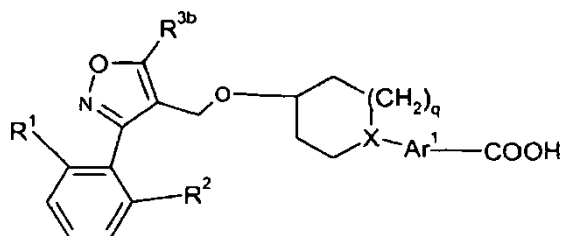
TABELL 5

Eks Nr	Navn	Data
35	4-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-2-metylbenzosyre	ES/MS (M+1) 514,14
36	3-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzosyre	ES/MS (M+1) 501,14
37	6-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-1-metyl-1 <i>H</i> -indazol-3-karboksylysyre	ES/MS (M+1) 555,22
38	5-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[<i>b</i>]tiofen-2-karboksylysyre	ES/MS (M+1) 557,11
39	5-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-1-metyl-1 <i>H</i> -indol-2-karboksylysyre	ES/MS (M+1) 554,25
40	6-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-dichluorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[<i>b</i>]tiofen-2-karboksylysyre	ES/MS (M+1) 557,07
41	6-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklorfenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-1-metyl-1 <i>H</i> -indol-2-karboksylysyre	ES/MS (M+1) 554,17
42	4-(4-((1-(2,6-Diklorfenyl)-4-isopropyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzosyre	ES/MS (M+1) 502,19
43	4-(4-((1-(2,6-Diklorfenyl)-4-isopropyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-5-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzosyre	ES/MS (M+1) 503,16
44	4-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzosyre	ES/MS (M+1) 517,18

Eks Nr	Navn	Data
45	6-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)-1-metyl-1 <i>H</i> -indol-3-karboksytsyre	ES/MS (M+1) 570,27
46	6-(4-((5-Cyklopropyl-3-(2-(trifluormetoksy)fenyl)isoksazol-4-yl)metoksy)azepan-1-yl)benzo[<i>b</i>]tiofen-3-karboksytsyre	ES/MS (M+1) 573,07

Patentkrav

1. Forbindelse med formel A



hvor:

q er 1 eller 2;

R¹ er klor, fluor eller trifluormetoksy;

R² er hydrogen, klor, fluor eller trifluormetoksy;

R³ᵇ er trifluormetyl, cyklopropyl eller isopropyl;

X er C eller N, forutsatt at når X er C, er q lik 1;

Ar¹ er valgt fra gruppen som består av benzoisotiazolyl, benzotienyl, indazolyl, indolyl, naftyl, fenyl og pyridinyl, hver valgfritt substituert med metyl eller fenyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en enantiomer derav.

2. Forbindelse i følge krav 1 hvor R¹ er klor eller trifluormetoksy og R² er hydrogen eller klor; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en enantiomer derav.

3. Forbindelse i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 2 hvor Ar¹ er 6-benzoisotiazolyl, 5-benzotienyl, 6-benzotienyl, 6-indazolyl, 5-indolyl, 6-indolyl, eller 4-fenyl, hver valgfritt substituert med metyl; eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en enantiomer derav.

4. Forbindelse i følge krav 1 hvor R¹ er klor eller trifluormetoksy; R² er hydrogen eller klor; R³ᵇ er cyklopropyl; X er C eller N og Ar¹ gruppe er 4-fenyl, 2-pyridinyl, 6-indolyl eller 6-benzotienyl, hver valgfritt substituert med metyl.

5. Forbindelse i følge krav 1 valgt fra gruppen som består av:

5- {4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-2-karboksytsyre,

5-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-2-karboksytsyre,

5-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-bifenyl-2-karboksytsyre,

- 4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-
naftalen-1-karboksylsyre,
- 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-
3-metyl-benzosyre,
- 5 4-{4-[5-Isopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-
1-yl}-benzosyre,
- 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-
benzosyre,
- 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
10 piperidin-1-yl}-2-metyl-benzosyre,
- 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-
2-metyl-benzosyre,
- 4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-2-
metyl-benzosyre,
- 15 4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-
benzosyre,
- 6-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl} -
1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre,
- 6-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-
20 benzo[b]tiofen-3-karboksylsyre,
- 6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre,
- 6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-
1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre,
- 25 6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-
benzo[b]tiofen-3-karboksylsyre,
- 4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-3,4,5,6-
tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-5'-karboksylsyre,
- 4-{4-[3-(2,6-Diklor-fenyl)-5-isopropyl-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-3-
30 metyl-benzosyre,
- 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-
benzosyre,
- 6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-
1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre,
- 35 6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-
benzo[b]tiofen-3-karboksylsyre,

Trans-4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
cykloheksyl}-benzosyre,

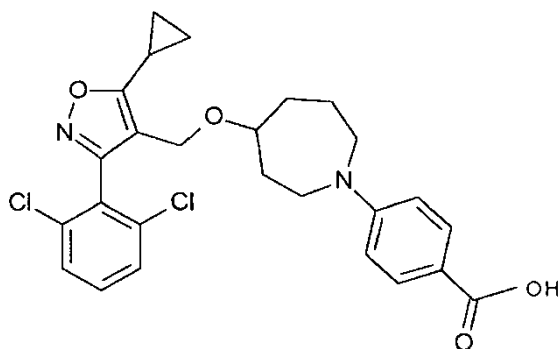
Trans-4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
cykloheksyl}-benzosyre,

5 Trans-6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
cykloheksyl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre og

Cis- 6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2-trifluormetoksy-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-
cykloheksyl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre;

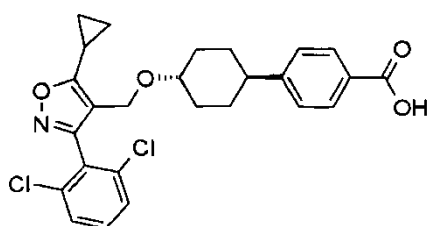
eller et farmasøytisk akseptabelt eller en enantiomer derav.

10 6. Forbindelsen i følge krav 1 som er 4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-
fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-azepan-1-yl}-benzosyre



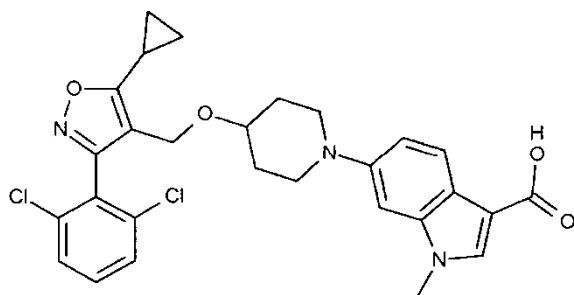
eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en enantiomer derav.

15 7. Forbindelsen i følge krav 1 som er trans-4-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-
diklor-fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-cykloheksyl}-benzosyre



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en enantiomer derav.

20 8. Forbindelsen i følge krav 1 som er 6-{4-[5-Cyklopropyl-3-(2,6-diklor-
fenyl)-isoksazol-4-ylmetoksy]-piperidin-1-yl}-1-metyl-1H-indol-3-karboksylsyre



eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller en enantiomer derav.

5 9. Farmasøytisk sammensetning som omfatter en forbindelse i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 og en bærer, fortynner eller et hjelpemiddel.

10. Forbindelse i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i terapi.

11. Forbindelse i følge et hvilket som helst av kravene 1 til 8 for anvendelse i behandlingen av dyslipidemi og relaterte sykdommer.

10

15

20

25

30