

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 663 517**

(51) Int. Cl.:

**A01N 43/80** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.08.2008 PCT/US2008/074353**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.03.2009 WO09029632**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.08.2008 E 08828742 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.01.2018 EP 2182809**

---

(54) Título: **Compuestos terapéuticos de isoxazol**

(30) Prioridad:

**27.08.2007 US 968205 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**13.04.2018**

(73) Titular/es:

**DART NEUROSCIENCE (CAYMAN) LTD (100.0%)  
10 Market Street, No.771, Camana Bay  
Grand Cayman KY1-9006, KY**

(72) Inventor/es:

**KAPLAN, ALAN, P.;  
KEENAN, TERENCE, P. y  
MCRINER, ANDREW, J.**

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 663 517 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

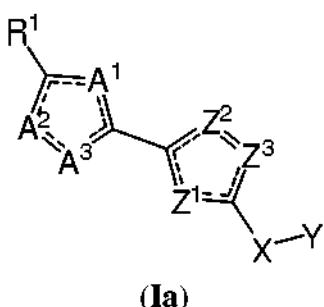
Compuestos terapéuticos de isoxazol

Antecedentes de la invención

- 5 La monoamina oxidasa (MAO, EC 1.4.3.4) es una enzima metabólica dependiente de flavina responsable de la desaminación oxidativa, tanto de neurotransmisores aminérgicos endógenos como aminas xenobióticas. Existen dos formas presentadas de MAO, MAO-A y MAO-B, que surgen de dos genes independientes (Bach, y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 1988, 85, 4934-4938). Ambas formas de MAO están distribuidas en una diversidad de tejidos en cantidades variables en todo el organismo; en el cerebro humano, MAO-B está presente a un mayor grado que MAO-A (Saura, y col., Neuroscience, 1996, 70, 755-774).
- 10 MAO-A tiene mayor selectividad por serotonina y adrenalina mientras que MAO-B es selectiva para tiramina y fenetilamina, aunque ambas isoformas metabolizarán dopamina. Los estudios han demostrado que el nivel de actividad de MAO-B en el cerebro aumenta con la edad (Fowler, y col., J. Neural Transm., 1980, 49, 1-20). El proceso de desaminación oxidativa, que produce tanto peróxido como aldehídos como subproductos, también se ha asociado con un aumento en el daño oxidativo en el cerebro, especialmente a neuronas dopamínergicas, lo que exacerba potencialmente la degeneración neuronal asociada con enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. También hay informes de que el nivel de actividad de MAO-B presente es mayor en pacientes con enfermedad de Alzheimer que puede estar ligado a un deterioro cognitivo aumentado de los pacientes con Alzheimer (Dostert, y col., Biochem. Pharmacol., 1989, 38, 555-561; and Emilsson, y col., Neuroscience Letters, 2002, 326, 56-60). Esta vinculación entre el estrés oxidativo y la progresión del daño neuronal sugiere que la inhibición de MAO-B minimizará los efectos degenerativos de estas dos enfermedades, supuestamente evitando el metabolismo de monoaminas en el cerebro. Además, el aumento relativo en los niveles de dopamina, debido a la inhibición de su metabolismo, puede tener efectos en la regulación corriente abajo de la función cognitiva asociada con la plasticidad, que puede ayudar a reparar, no únicamente a impedir la progresión e estas enfermedades.
- 15 20 25 30 35 40
- El uso de inhibidores selectivos de MAO-B para enfermedades neurológicas se ha conocido desde hace tiempo (Bentue-Ferrer, y col., CNS Drugs, 1996, 6, 217-236) y algunos inhibidores de MAO se han usado incluso como herbicidas (documento EP 0527378A1). Más recientemente los inhibidores de MAO para tratamiento de la depresión eran inhibidores irreversibles con selectividad mínima por MAO-B frente a MAO-A. Esto puede ser problemático debido a los efectos secundarios potenciales asociados tanto con la incapacidad posterior de la enzima inhibida de forma irreversible para metabolizar de forma eficaz las aminas de la dieta asociada con eventos cardiovasculares (el "efecto queso") y el potencial de interacciones fármaco-fármaco con otros fármacos que se metabolizan por MAO-B. Los fármacos más recientes, incluyendo selegilina y rasagilina, aunque aún son inhibidores irreversibles, tienen mayor selectividad por MAO-B, y tienen mejores perfiles de efectos secundarios (Chen y Swope, J Clin Pharmacol. 2005 45, 878-94). Actualmente existe una necesidad de compuestos que sean útiles para potenciar la función cognitiva y para tratar el deterioro cognitivo en enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, así como compuestos que puedan mejorar en líneas generales las funciones intelectuales en sujetos normales, enfermos y envejecidos. Preferentemente, dichos agentes tendrán mayor potencia y/o menores efectos secundarios que los tratamientos actuales. El documento US 2005/0038087 desvela compuestos usados como inhibidor de monoamina oxidasa para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Sumario de la invención

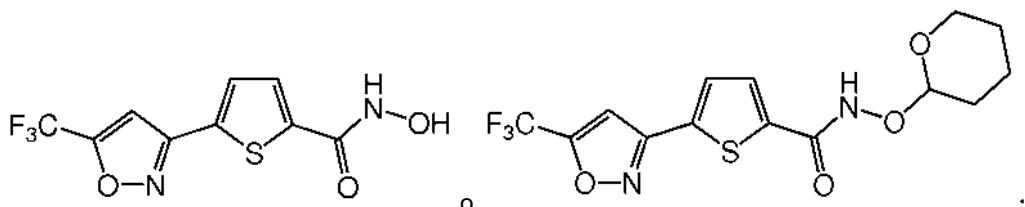
De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que:

**R<sup>1</sup>** se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>h</sub>**; cada **R<sub>h</sub>** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro y -OH;  
**A<sup>1</sup>** es N (nitrógeno) o CR<sup>2</sup>;

- |    |   |
|----|---|
|    | <b>A<sup>2</sup></b> y <b>A<sup>3</sup></b> son cada uno independientemente O (oxígeno) o N (nitrógeno) con la condición de que cuando <b>A<sup>2</sup></b> es O, <b>A<sup>3</sup></b> es N y cuando <b>A<sup>2</sup></b> es N, <b>A<sup>3</sup></b> es O;  |
|    | <b>R<sup>2</sup></b> es H (hidrógeno), alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), arilalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), alquenilo (C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> ), alquinilo (C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> ) o arilo opcionalmente sustituido con uno o más halo;  |
| 5  | <b>X</b> es -C(=O)-;  |
|    | cada <b>n</b> es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;   |
|    | cada <b>z</b> es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;   |
| 10 | <b>Y</b> es <b>R<sup>4</sup></b> , -N( <b>R<sup>4</sup></b> ) <sub>2</sub> , -OR <sup>4</sup> , -SR <sup>4</sup> , o -C( <b>R<sup>4</sup></b> ) <sub>3</sub> , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más <b>R<sub>d</sub></b> ; cada <b>R<sup>4</sup></b> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), alquenilo (C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> ), alquinilo (C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> ), alcanoilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), alcoxicarbonilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), cicloalquilo (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> ), -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> cicloalquilo (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> ), heteroarilo, arilo, arilalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), heterociclo, heterocicloalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), heterocicloalcanoilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ) y NR <sub>a</sub> <b>R<sub>b</sub></b> ; o cuando <b>Y</b> es -N( <b>R<sup>4</sup></b> ) <sub>2</sub> , entonces dos grupos <b>R<sup>4</sup></b> se toman opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-12 miembros, comprendiendo cada uno opcionalmente uno o más grupos de heteroátomos adicionales seleccionados entre O (oxígeno), S(O) <sub>z</sub> , y NR <sub>c</sub> , en el que cada sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más <b>R<sub>d</sub></b> ; |
| 15 | cada uno de <b>R<sub>a</sub></b> y <b>R<sub>b</sub></b> es independientemente hidrógeno o alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), o <b>R<sub>a</sub></b> y <b>R<sub>b</sub></b> se toman opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ;   |
| 20 | cada <b>R<sub>c</sub></b> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), arilo, heteroarilo, alquilsulfonilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), arilsulfonilo, alquil (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-C(O)-, arilC(O)-, hidroxialquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), alcoxialquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), heterociclo, alquil (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-OC(O)-, alquilaminocarbonilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ) y arilaminocarbonilo;  |
| 25 | cada <b>R<sub>d</sub></b> es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, <b>R<sub>f</sub></b> <b>R<sub>g</sub></b> Nalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NR <sub>e</sub> <b>R<sub>f</sub></b> <b>R<sub>g</sub></b> , -C(O)NR <sub>f</sub> <b>R<sub>g</sub></b> , -NR <sub>e</sub> C(O)NR <sub>f</sub> <b>R<sub>g</sub></b> , arilC(O)NR <sub>f</sub> <b>R<sub>g</sub></b> , -C(O)OH, alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), cicloalquilo (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> ), -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH, alcoxi (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), haloalcoxi (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), heterociclo, arilo, heterocicloalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), arilalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), -NR <sub>e</sub> S(O)zalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), -NR <sub>e</sub> S(O)zarilo, -NR <sub>e</sub> C(O)NR <sub>f</sub> <b>R<sub>g</sub></b> , -NR <sub>e</sub> C(O)OR <sub>f</sub> , u -OC(O)NR <sub>f</sub> <b>R<sub>g</sub></b> ;  |
|    | cada <b>R<sub>e</sub></b> es independientemente hidrógeno, alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), arilo o heteroarilo;  |
|    | <b>Z<sup>1</sup></b> es S (azufre);   |
|    | <b>Z<sup>2</sup></b> , y <b>Z<sup>3</sup></b> son cada uno independientemente O (oxígeno), N (nitrógeno), S (azufre) o CR <sup>5</sup> ;  |
| 30 | cada <b>R<sup>5</sup></b> es independientemente H (hidrógeno), alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ) o arilalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> );   |
|    | cada uno de <b>R<sub>f</sub></b> y <b>R<sub>g</sub></b> es independientemente hidrógeno, alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), arilo o heteroarilo, o <b>R<sub>f</sub></b> y <b>R<sub>g</sub></b> se toman opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-12 miembros, comprendiendo cada uno opcionalmente uno o más grupos de heteroátomos adicionales seleccionados entre O (oxígeno), S(O) <sub>z</sub> , y NR <sub>c</sub> en el que cada sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más <b>R<sub>q</sub></b> ;  |
| 35 | cada <b>R<sub>q</sub></b> es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, COOH, <b>R<sub>i</sub></b> <b>R<sub>j</sub></b> Nalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> NR <sub>i</sub> <b>R<sub>j</sub></b> , -C(O)NR <sub>i</sub> <b>R<sub>j</sub></b> , -NR <sub>k</sub> C(O)R <sub>j</sub> , arilC(O)NR <sub>i</sub> <b>R<sub>j</sub></b> , -C(O)OH, alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), cicloalquilo (C <sub>3</sub> -C <sub>8</sub> ), -(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> OH, alcoxi (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), haloalcoxi (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), heterociclo, arilo, heterocicloalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), arilalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), -NR <sub>e</sub> S(O)zalquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), -NR <sub>k</sub> S(O)zarilo, -NR <sub>k</sub> C(O)NR <sub>i</sub> <b>R<sub>j</sub></b> , -NR <sub>k</sub> C(O)OR <sub>i</sub> , u -OC(O)NR <sub>i</sub> <b>R<sub>j</sub></b> ;   |
| 40 | cada <b>R<sub>k</sub></b> es independientemente hidrógeno, alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), arilo o heteroarilo;  |
|    | cada <b>R<sub>i</sub></b> y <b>R<sub>j</sub></b> es independientemente hidrógeno, alquilo (C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> ), arilo o heteroarilo;   |
|    | la línea discontinua representa un doble enlace opcional, en el que el anillo que comprende <b>A<sup>1</sup></b> , <b>A<sup>2</sup></b> , y <b>A<sup>3</sup></b> es heteroaromático; y la línea discontinua representa un doble enlace opcional, en el que el anillo que comprende <b>Z<sup>1</sup></b> , <b>Z<sup>2</sup></b> , y <b>Z<sup>3</sup></b> es heteroaromático; con la condición de que el compuesto de fórmula ( <b>Ia</b> ) no sea:   |



- 45 Otra realización incluye un compuesto de fórmula **1a**, en la que **Y** es  $-N(R^4)_2$ ; y los dos grupos **R<sup>4</sup>** se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-12 miembros, comprendiendo cada uno opcionalmente uno o más grupos de heteroátomos adicionales seleccionados entre O (oxígeno), S(O)<sub>2</sub>, y NR<sub>c</sub>, en el que cada sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>d</sub>**.

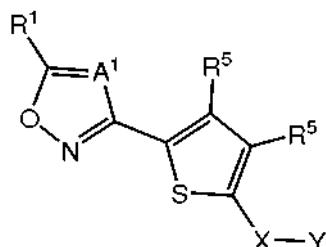
50 Otra realización incluye un compuesto de fórmula **1a**, en la que **Y** es  $-N(R^4)_2$  opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>d</sub>**.

Otra realización incluye la fórmula **1a**, en la que  $-N(R^4)_2$  es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>d</sub>**.

Otra realización incluye un compuesto de fórmula **1a**, con la condición de que cuando **Y** es  $-N(R^4)_2$ , entonces **R<sup>4</sup>** no es un 7-azabiciclo[2.2.1]heptano o 1-azabiciclo[2.2.2]octano, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, en la que, con la condición de que cuando **Z<sup>2</sup>** y **Z<sup>3</sup>** son ambos **CR<sup>5</sup>** donde cada **R<sup>5</sup>** es H, y **X** es -C(=O), entonces **Y** no es -OH u -Oalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

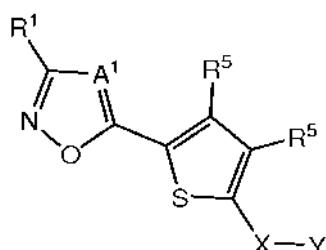
Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, en la que tiene la fórmula:



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, en la que **X** es - C(=O).

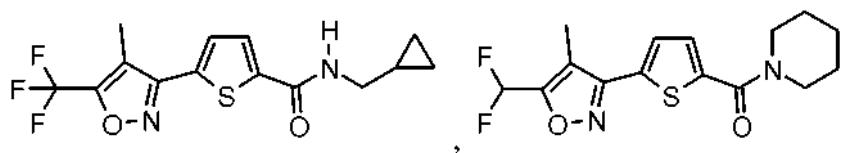
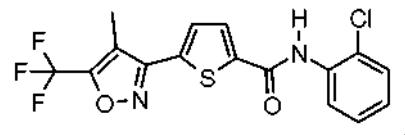
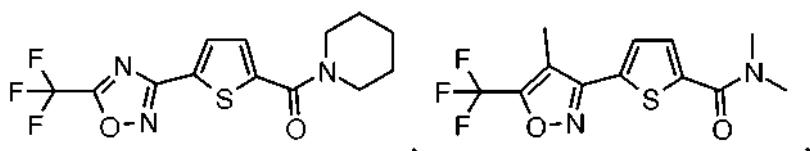
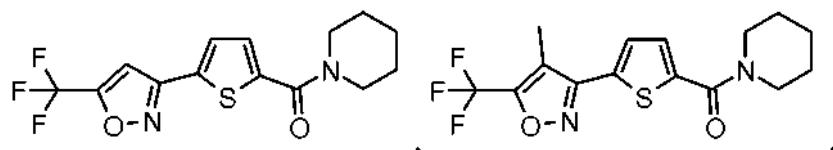
Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, que tiene la fórmula:

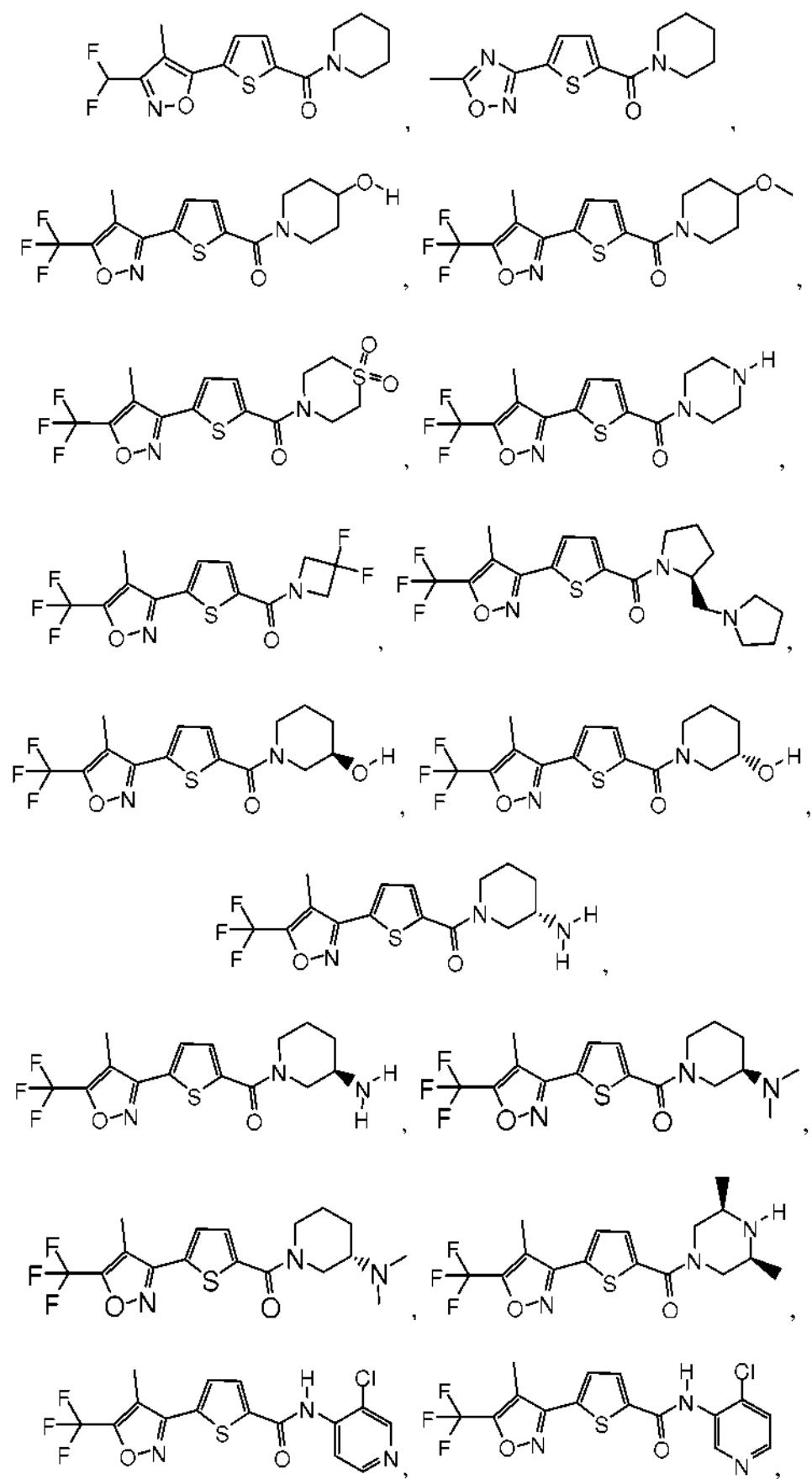


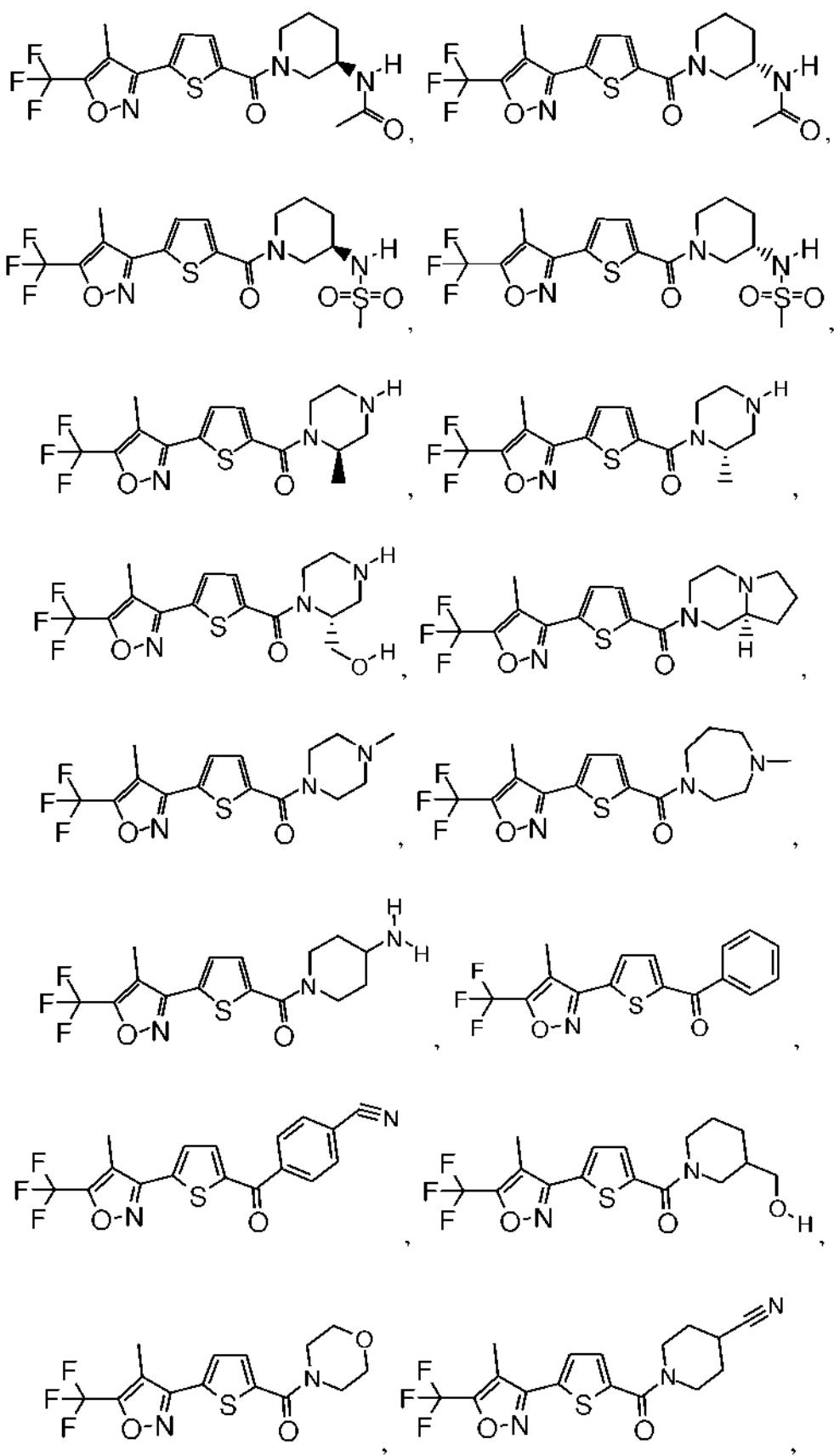
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

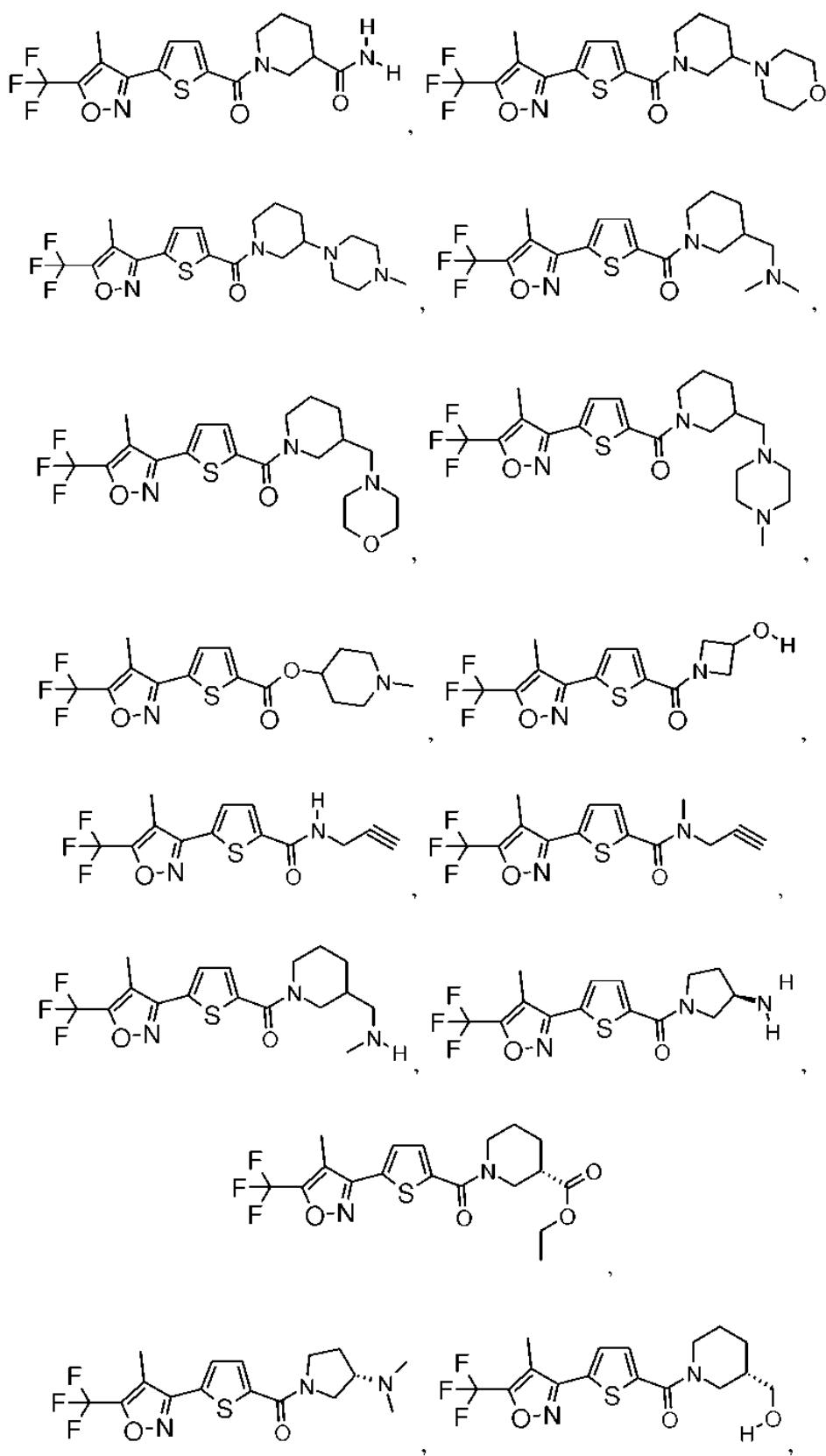
- 10 Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, en la que **X** es - C(=O).

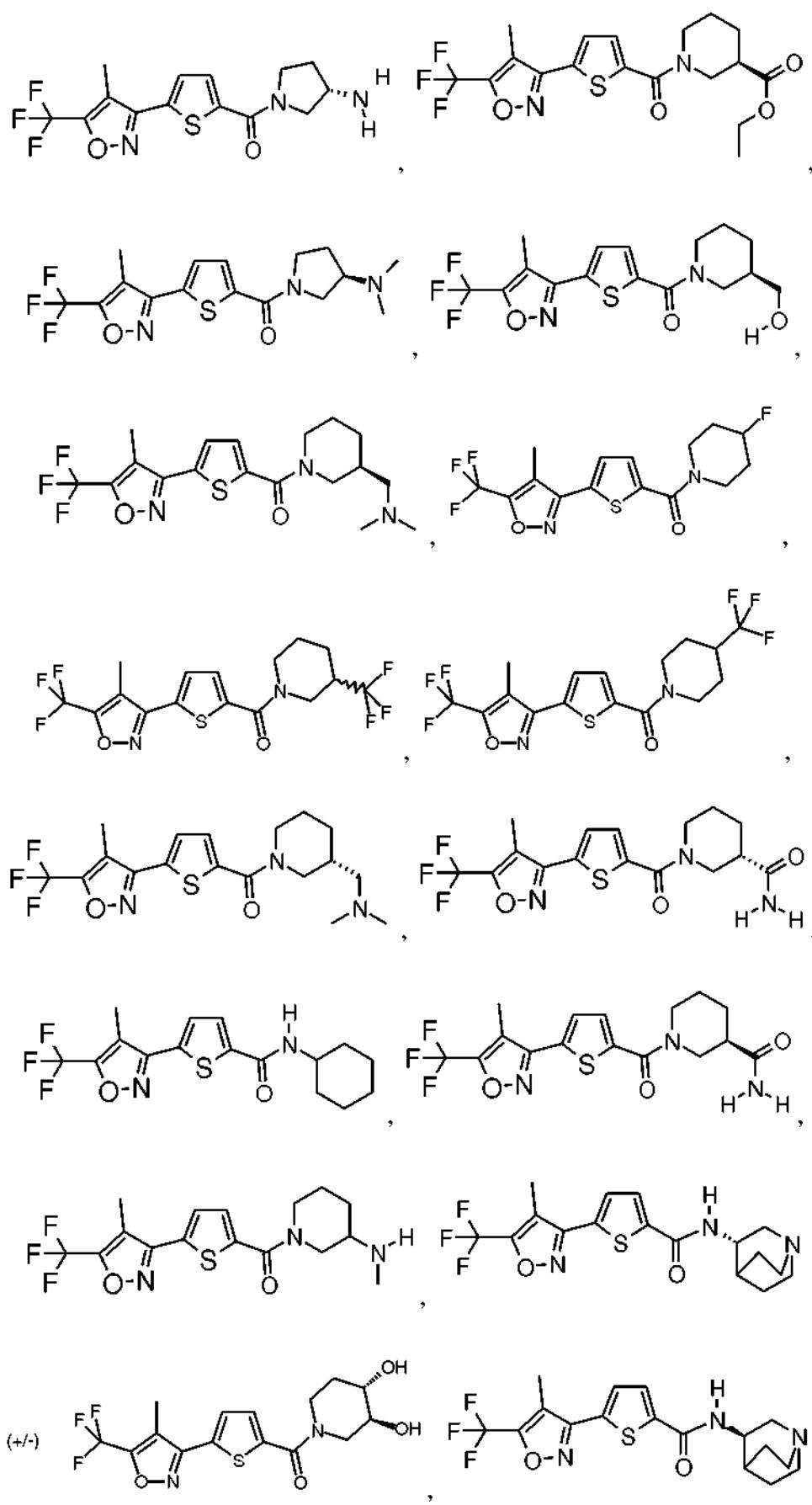
Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, seleccionado entre el grupo que consiste en

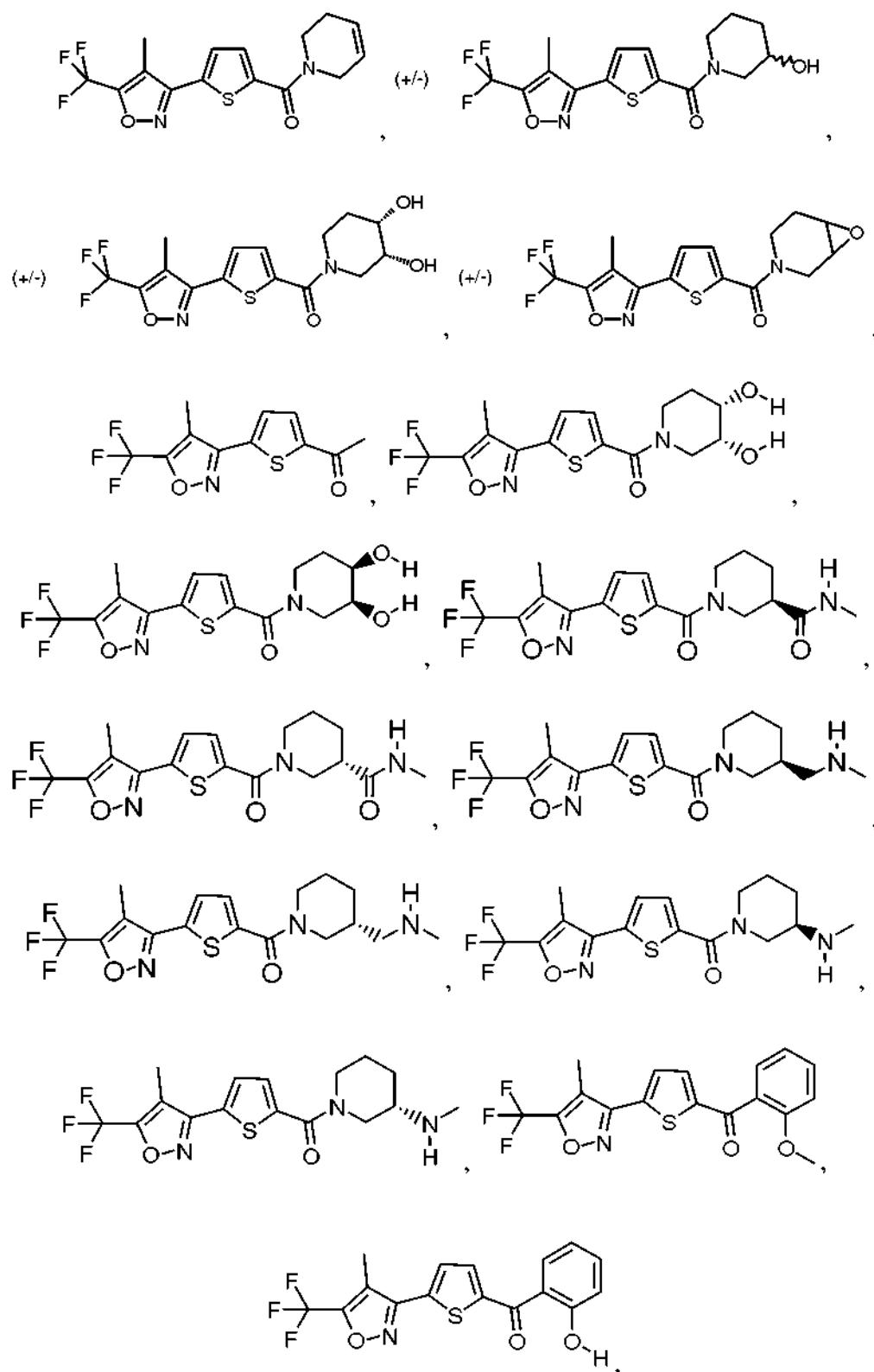






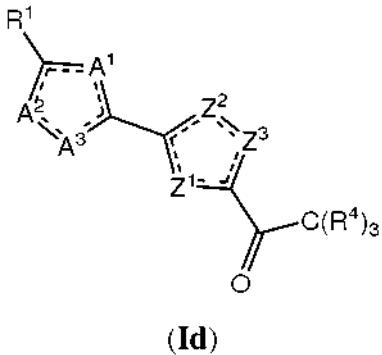






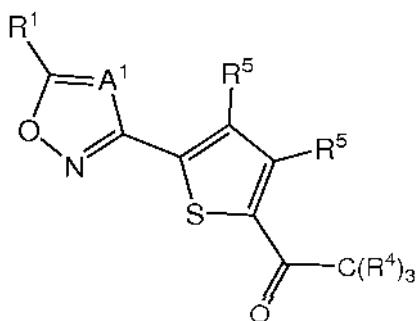
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Id**:



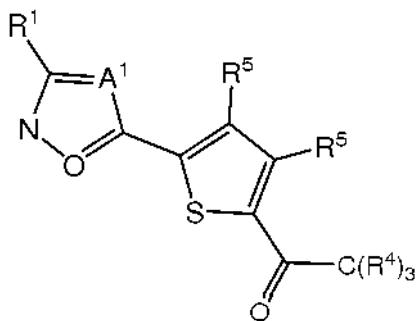
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que:

- 5      **Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>3</sup>** son cada uno independientemente O (oxígeno), N (nitrógeno), S (azufre) o CR<sup>5</sup> con la condición de que al menos uno de **Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>3</sup>** no sea CR<sup>5</sup>;  
 cada R<sup>5</sup> es independientemente H (hidrógeno) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
 en la que el anillo que comprende A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, y A<sup>3</sup> es heteroaromático y el anillo que comprende Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>3</sup> es heteroaromático.
- 10     Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Id**, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Id**, que tiene la fórmula:



- 15     o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

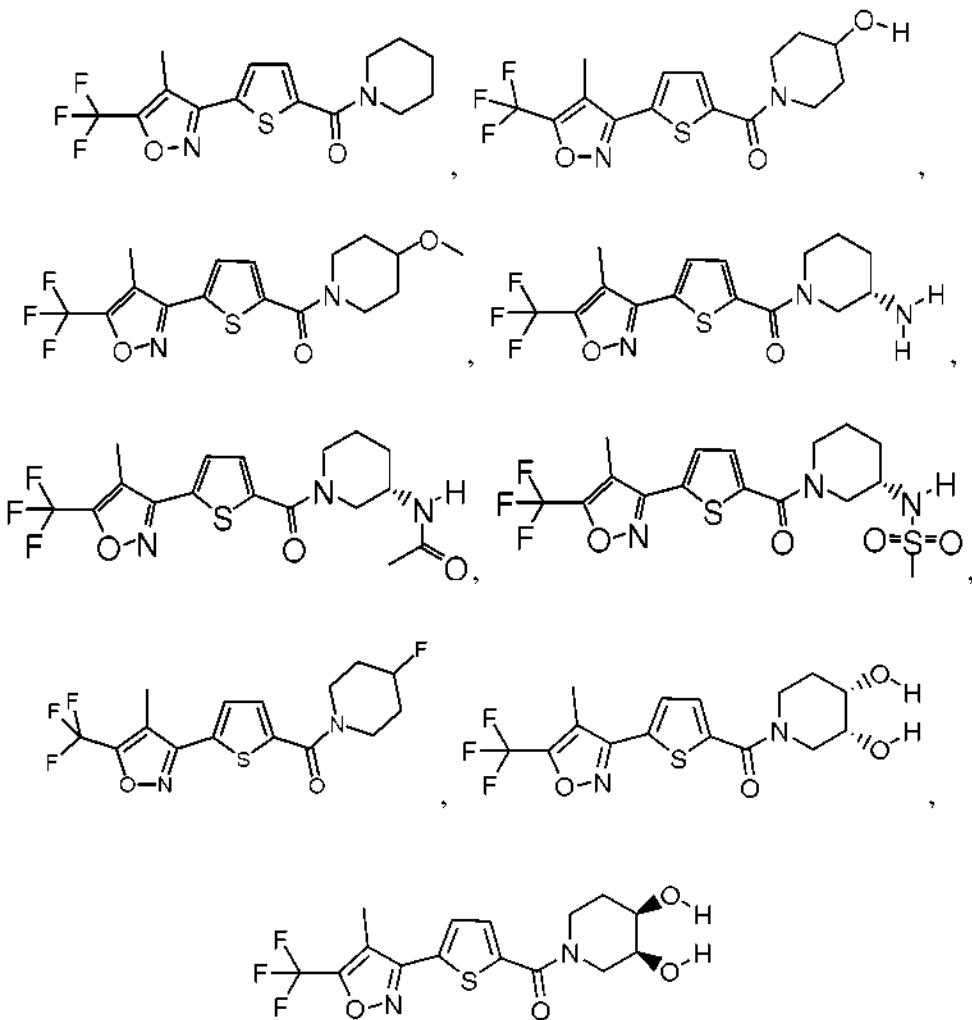
De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **Ia** o **Id**, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula **Ia** o **Id**, que comprende:

- 20     a) desproteger un compuesto correspondiente que comprende uno o más grupos protectores para proporcionar el compuesto; y  
 b) formar una sal farmacéuticamente aceptable a partir del compuesto.

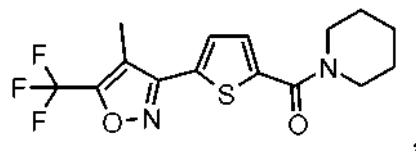
De acuerdo con un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el compuesto de fórmula **Ia** y **Id** para inhibir una o más enzimas monoamina oxidasa (MAO) en un animal y mejorar la función cognitiva, tratar el deterioro de la memoria o tratar un trastorno psiquiátrico, en el que el trastorno psiquiátrico es deterioro de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención, depresión, un trastorno psicótico, un trastorno neurológico o un trastorno neurótico, o en el que el trastorno psiquiátrico está asociado con traumatismo craneal, traumatismo cerebral o enfermedad cerebrovascular, preferentemente el animal es un animal sano o un animal envejecido, en el que el animal puede tener un trastorno del sistema nervioso central, traumatismo craneal, traumatismo cerebral, enfermedad cerebrovascular o depresión.

Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, seleccionado entre el grupo que consiste en:



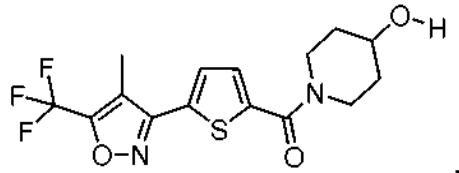
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, que tiene la estructura:



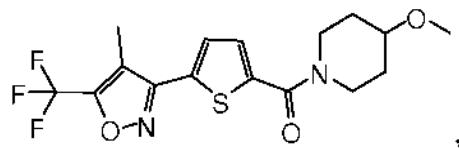
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

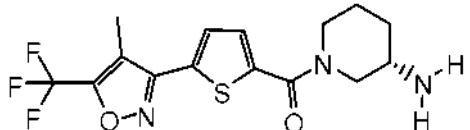
Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, que tiene la estructura:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización incluye un compuesto de fórmula **Ia**, que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

## 10 Descripción detallada de la invención

### Definiciones

Como se usa en el presente documento, las abreviaturas orgánicas comunes se definen de la siguiente manera:

Ac	Acetilo
ac.	Acuoso
Bu	n-Butilo
cat.	Catalítico
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
°C	Temperatura en grados Centígrados
Dowtherm®	mezcla eutéctica de difenil éter y bifenilo
DBN	1,5-Diazabiciclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DIEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
g	Gramo(s)
h	Hora (horas)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
iPr o isopr	Isopropilo
CLEM	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
Me	Metilo
MeOH	Metanol
ml	Mililitro(s)
Pd/C	Paladio sobre carbono activado
ppt	precipitado
ta	Temperatura ambiente
Ac	Acetilo
ac.	Acuoso
Bu	n-Butilo
cat.	Catalítico
CDI	1,1'-carbonildiimidazol

°C	Temperatura en grados Centígrados
Dowtherm®	mezcla eutéctica de difenil éter y bifenilo
DBN	1,5-Diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno
DIEA	Diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
g	Gramo(s)
h	Hora (horas)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
iPr o isopr	Isopropilo
CLEM	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
Me	Metilo
MeOH	Metanol
ml	Mililitro(s)
Pd/C	Paladio sobre carbono activado
ppt	precipitado
ta	Temperatura ambiente
TEA	Trietilamina
Terc, t	terciario
THF	tetrahidrofurano
μl	Microlitro(s)

El término "halo" usado en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático. El resto alquilo puede ser o no un grupo "alquilo saturado", es decir, uno que no contiene ningún resto alqueno o alquilo. Un resto "alqueno" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono, y

5 un resto "alquino" se refiere a un grupo que consiste en al menos dos átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo puede ser ramificado, de cadena lineal o cíclico. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen, pero sin limitación, isopropilo, sec-butilo, t-butilo y similares. Los ejemplos de grupos alquilo de cadena lineal incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

10 El término "alcoxi" usado en el presente documento se refiere un radical alquilo de cadena lineal o ramificada enlazado covalentemente a la molécula precursora a través de un engarce de -O-. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi y similares.

15 El término "alcoxicarbonilo" usado en el presente documento se refiere a un radical alcoxi enlazado covalentemente a la molécula precursora a través de un engarce de carbonilo. Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen, pero sin limitación, metilOC(O)-, etilOC(O)-, propilOC(O)-, isopropilOC(O)-, butilOC(O)-, n-butilOC(O)-, sec-butilOC(O)-, t-butilOC(O)- y similares.

20 El término "alquenilo" usado en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono, que contiene un doble enlace de carbono, incluyendo, pero sin limitación, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

El término "alquinilo" usado en el presente documento se refiere a un radical monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a veinte átomos de carbono que contiene un triple enlace de carbono, incluyendo, pero sin limitación, 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, y similares.

25 El término "arilo" usado en el presente documento se refiere un radical homocíclico aromático, tanto de un anillo como de múltiples anillos condensados. Además, el término "arilo" incluye sistemas de anillo condensados, en el que al menos dos anillos de arilo, o al menos un arilo y un radical carbocíclico bicíclico ortocondensado que tiene aproximadamente de nueve a diez átomos en el anillo en el que al menos un anillo es aromático y comparte al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos "arilo" incluyen, pero sin limitación, fenilo opcionalmente sustituido, bifenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antracenilo, tetralinilo, fluorenilo, indenilo e indanilo.

30 La expresión, "heterociclo" o "grupo de heterociclo" usado en el presente documento se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico opcionalmente sustituido que comprenden al menos un heteroátomo en la estructura principal del sistema de anillo. Los heteroátomos se seleccionan independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. El término, "heterociclo" incluye múltiples sistemas de anillo condensados. Además, el término "heterociclo" incluye sistemas de anillo condensados que pueden tener cualquier grado de insaturación, con la condición de que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático. El sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico puede estar sustituido o sin sustituir, y puede estar unido a otros grupos mediante cualquier

valencia disponible, preferentemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los sistemas de anillo monocíclico preferidos son de 3 a 8 miembros. Los anillos monocíclicos de seis miembros contienen hasta tres heteroátomos, en los que cada heteroátomo se selecciona individualmente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en el que cuando el anillo es de cinco miembros, preferentemente tiene uno o dos heteroátomos, en los que cada heteroátomo se

5 selecciona individualmente entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los sistemas de anillo cíclico bicíclico preferidos son de 7 a 12 miembros e incluyen espirociclos. Un ejemplo de un sustituyente opcional incluye, pero sin limitación, oxo (=O).

El término "heteroarilo" usado en el presente documento se refiere a un grupo heterocíclico aromático, tanto de un anillo como de múltiples anillos condensados. En sistemas de anillo condensados, el uno o más heteroátomos pueden estar presentes en únicamente uno de los anillos o en dos o más anillos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, benzotiazilo, benzoxazilo, quinazolinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, piridilo, pirrolilo, oxazolilo, indolilo, tienilo, y similares. El término "heterociclo" abarca heteroarilo condensados a un sistema de anillo no aromático.

10 15 El término "heteroátomo" usado en el presente documento se refiere a, por ejemplo, O (oxígeno), S (azufre) y N (nitrógeno).

La expresión "grupo de heteroátomo" usada en el presente documento se refiere a un radical que contiene un "heteroátomo" opcionalmente sustituido con un sustituyente. El "grupo de heteroátomo" está enlazado covalentemente a la molécula precursora a través del "heteroátomo". Los ejemplos de un "grupo de heteroátomo" incluye, pero sin limitación, O (oxígeno), S (azufre), S(O), S(O)<sub>2</sub>, NH y N (nitrógeno) sustituido con un grupo 20 seleccionado entre, pero sin limitación, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilsulfonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-, arilC(O)-, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(O)-, alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilaminocarbonilo. Cuando el "grupo de heteroátomo" se incorpora como parte de un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-12 miembros, cada "heteroátomo" dentro del "grupo de heteroátomo" está enlazado covalentemente dos veces como parte del sistema de anillos. Por ejemplo, cuando 25 se incorpora O (oxígeno) en un sistema de anillo, el oxígeno está enlazado covalentemente dos veces para proporcionar un engarce de tipo éter, este tipo de sistema de anillo incluye, pero sin limitación, morfolinilo y similares. En otro ejemplo, cuando se incorpora N (nitrógeno) sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en un sistema de anillo, el nitrógeno está enlazado covalentemente dos veces para proporcionar un engarce de tipo amina, este tipo de sistema 30 de anillo incluye, pero sin limitación, N-metilpiperazinilo, N-etylpirazinilo, N-propilpiperazinilo, N-2-propilpiperazinilo, N-butilpiperazinilo, N-2-butilpiperazinilo, N-pentilpiperazinilo, N-hexilpiperazinilo, y similares. En algunos ejemplos, un "grupo de heteroátomo" puede ser un "heteroátomo". En otros ejemplos, un "grupo de heteroátomo" es un "heteroátomo" con un sustituyente, por ejemplo el sustituyente puede ser otro heteroátomo o un grupo como se desvela en el presente documento.

35 40 El término "amino" usado en el presente documento se refiere a un radical de nitrógeno sustituido con hidrógeno, alquilo, arilo o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero sin limitación, -NHMetilo, -NH<sub>2</sub>, -NMetilo<sub>2</sub>, -NFenilMetilo, -NH-Fenilo, -NEtilMetilo y similares. Un "alquilamino" se refiere a un radical de nitrógeno sustituido con al menos un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero sin limitación, -NHMetilo, -NMetilo<sub>2</sub>, -NPropilMetilo, -NHButilo, -NEtilMetilo, -NFenilMetilo, y similares. Un "arilamino" se refiere a un radical de nitrógeno sustituido con al menos un grupo arilo. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero sin limitación, -NFenilMetilo, -NHFenilo, y similares.

45 El término "alquilaminocarbonilo" usado en el presente documento se refiere a un radical alquilamino enlazado covalentemente a la molécula precursora a través del carbono de un grupo "carbonilo". Los ejemplos de grupos alquilaminocarbonilo incluyen, pero sin limitación, -C(O)NHMetilo, -C(O)NMetilo<sub>2</sub>, -C(O)NPropilMetilo, -C(O)NHButilo, -C(O)NEtilMetilo, -C(O)NFenilMetilo, y similares.

50 El término "arilaminocarbonilo" usado en el presente documento se refiere a un radical de alquilamino enlazado covalentemente a la molécula precursora a través del carbono de un grupo "carbonilo". Los ejemplos de grupos arilaminocarbonilo incluyen, pero sin limitación, -C(O)NFenilMetilo, -C(O)NHFenilo, y similares.

55 El término "arilalquilo" usado en el presente documento se refiere a uno o más grupos arilo adjunto a un radical alquilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, y similares.

El término "heteroarilalquilo" usado en el presente documento se refiere a uno o más grupos heteroarilo adjuntos a un radical alquilo. Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen, pero sin limitación, piridilmetilo, furanilmetilo, tiofenoletilo, y similares.

55 El término "ariloxi" usado en el presente documento se refiere a un radical arilo enlazado covalentemente a la molécula precursora a través de un engarce de -O-.

El término "alquiltio" usado en el presente documento se refiere un radical alquilo de cadena lineal o ramificada enlazado covalentemente a la molécula precursora a través de un engarce de -S-. Los ejemplos de grupos alquiltio incluyen, pero sin limitación, metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, ciclopropsulfanilo,

butilsulfanilo, n-butilsulfanilo, sec-butilsulfanilo, t-butilsulfanilo, ciclobutilsulfanilo, y similares.

El término "alquilsulfonilo" usado en el presente documento se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada enlazado covalentemente a la molécula precursora a través de un engarce de -S-, en el que el azufre está sustituido con dos átomos de oxígeno. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen, pero sin limitación, 5 metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, butilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo y similares.

El término "arilsulfonilo" usado en el presente documento se refiere a un radical arilo opcionalmente sustituido enlazado covalentemente a la molécula precursora a través de un engarce de -S-, en el que el azufre está sustituido con dos átomos de oxígeno. Los ejemplos de grupos arilsulfonilo opcionalmente sustituidos incluyen, pero sin 10 limitación, fenilsulfonilo, trifluorometifenilsulfonilo, metoxifenilsulfonilo, metilfenilsulfonilo, cianofenilsulfonilo, fluorofenilsulfonilo, clorofenilsulfonilo, bromofenilsulfonilo, bifenilsulfonilo, naftalenilsulfonilo, fenantrenilsulfonilo, antracenilsulfonilo, tetralinilsulfonilo, fluorenilsulfonilo, indenilsulfonilo e indanilsulfonilpropilo, isopropilsulfonilo, ciclopropilsulfonilo, butilsulfonilo, n-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo y similares.

El término "carbonilo" usado en el presente documento se refiere a C=O (es decir, carbono doblemente enlazado a 15 oxígeno).

El término "oxo" usado en el presente documento se refiere a =O (es decir, doble enlace a oxígeno). Por ejemplo, ciclohexano sustituido con "oxo" es ciclohexanona.

El término "alcanoílo" usado en el presente documento se refiere a un "carbonilo" sustituido con un grupo "alquilo", el 20 grupo "alcanoílo" está enlazado covalentemente a la molécula precursora a través del carbono del grupo "carbonilo". Los ejemplos de grupos alcanoílo incluyen, pero sin limitación, metanoílo, etanoílo, propanoílo, y similares. Metanoílo se conoce comúnmente como acetilo.

La expresión, "heterocicloalcanoílo" usado en el presente documento se refiere a un "alcanoílo" sustituido con un grupo "heterociclo", el grupo "heterociclo" está enlazado covalentemente a la molécula precursora a través del carbonilo del grupo "alcanoílo". Los ejemplos de grupos heterocicloalcanoílo incluyen, pero sin limitación, 25 2-(piperidin-1-il)acetilo, 2-(morpholin-4-il)acetilo, 2-(piperazin-1-il)acetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetilo, 3-(piperidin-1-il)propanoílo, 3-(morpholin-4-il)propanoílo, 3-(piperazin-1-il)propanoílo, 3-(4-metilpiperazin-1-il)propanoílo, 3-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)propanoílo, 3-(3,5-dimetilmorpholin-4-il)propanoílo, 3-(pirrolidin-1-il)propanoílo, 2-(pirrolidin-1-il)acetilo, 2-(azetidin-1-il)acetilo, 3-(azetidin-1-il)propanoílo, etanoílo, propanoílo, y similares.

Como se usa en el presente documento, un radical indica especies con un solo, electrón desparejado, de manera 30 que las especies que contienen el radical pueden estar enlazadas covalentemente a otras especies. De este modo, en este contexto, un radical no es necesariamente un radical libre. En su lugar, un radical indica una porción específica de una molécula mayor. El término "radical" puede usarse de un modo intercambiable con el término "grupo".

Como se usa en el presente documento, un grupo sustituido se deriva de la estructura precursora no sustituida en la 35 que ha habido un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo.

Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en los compuestos descritos. Todos estos isómeros, incluyendo diastereómeros y enantiómeros, así como las mezclas de los mismos están destinados a estar incluidos en el ámbito del compuesto recitado. En determinados casos, los compuestos pueden existir en formas 40 tautoméricas. Todas las formas tautoméricas están destinadas a estar incluidas en el ámbito. Asimismo, cuando los compuestos contienen un grupo alquenilo o alquenileno, existe la posibilidad de formas isoméricas cis y trans de los compuestos. Ambos isómeros cis y trans, así como las mezclas de isómeros cis y trans, están contemplados. Por lo tanto, la referencia en el presente documento a un compuesto incluye todas las formas isoméricas mencionadas anteriormente a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

En los ejemplos se incluyen diversas formas, incluyendo polimorfos, solvatos, hidratos, confórmeros, sales. Un 45 polimero es una composición que tiene la misma fórmula química, pero una estructura diferente. Un solvato es una composición formada por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto). Un hidrato es un compuesto formado por una incorporación de agua. Un confórmero es una estructura que es un isómero conformacional. Isomerismo conformacional es el fenómeno de moléculas con la misma fórmula estructural pero diferentes conformaciones (confórmeros) de átomos en torno a un enlace de rotación. Pueden prepararse sales de compuestos por procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, pueden prepararse sales de compuestos haciendo reaccionar la base o ácido adecuado con un esquivalente estequiométrico del compuesto.

Cuando aparece una línea discontinua (----) en una estructura, la línea discontinua representa un enlace que está 55 opcionalmente presente (de acuerdo con las reglas de valencia), que indica, junto con el enlace sencillo a la que es adyacente, tanto un enlace sencillo como un doble enlace. Una línea discontinua que rodea el interior de un anillo indica que el anillo es opcionalmente aromático o heteroaromático.

El término "animal" como se usa en el presente documento incluye aves, reptiles y mamíferos (por ejemplo,

mamíferos domesticados y seres humanos).

Los términos "individuo," "huésped," "sujeto," y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un mamífero, incluyendo, aunque sin limitación, murinos, simios, seres humanos, animales mamíferos de granja, animales mamíferos para el deporte y mamíferos que son mascotas.

- 5 La expresión "inhibición selectiva" como se usa en el presente documento, significa que un compuesto inhibe la actividad de MAO-B a un mayor grado de lo que inhibe la actividad de MAO-A (*in vitro* o *in vivo*).

La expresión "trastorno psiquiátrico" como se usa en el presente documento incluye trastornos psicóticos, trastornos neurológicos y trastornos neuróticos. La expresión incluye esquizofrenia, deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); deterioro cognitivo leve (DCL), delirios (estado de confusión aguda); depresión, demencia (a veces clasificada además como demencia de tipo Alzheimer o que no es de tipo Alzheimer); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington (corea); retraso mental; (por ejemplo, síndrome de Rubenstein-Taybi y de Down); enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, demencia vascular, cirugía poscardíaca); trastornos afectivos; trastornos psicóticos; autismo (síndrome de Kanner); trastornos neuróticos; trastorno de déficit de atención (TDA); hematoma subdural; hidrocéfalo de presión normal; tumor cerebral; traumatismo craneal (trastorno commocional) o traumatismo cerebral.

10 Los expertos en la materia apreciarán que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir en y aislarse en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden mostrar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica, estereoisoisomérica o regioisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que posea las 15 propiedades útiles descritas en el presente documento, conociéndose bien en la técnica la manera de preparar las formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral) y la manera de determinar la actividad inhibidora de MAO-B usando los 20 ensayos convencionales descritos en el presente documento o usando otros ensayos similares que son bien conocidos en la técnica.

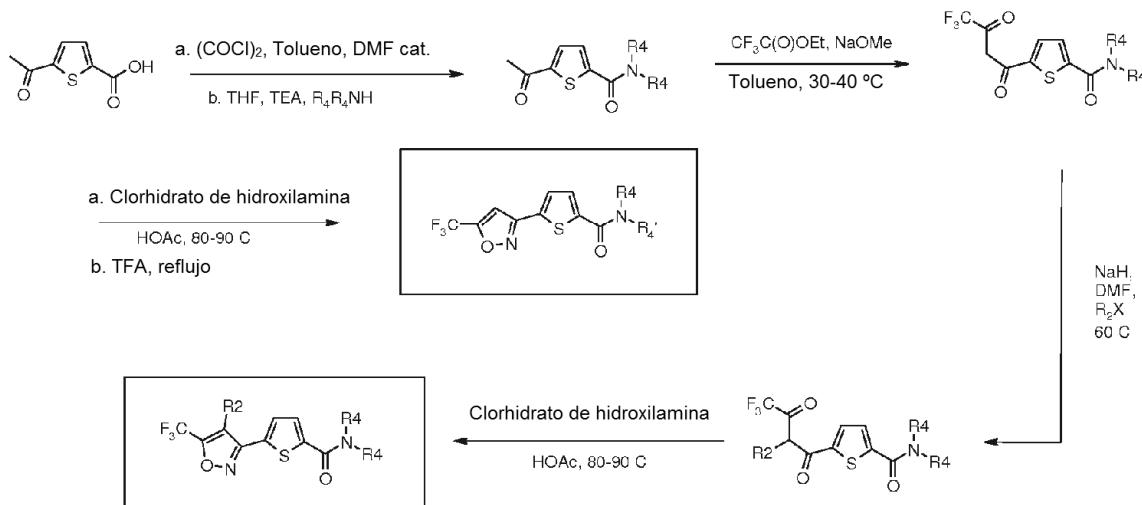
25 Los valores específicos y preferidos listados más adelante para radicales, sustituyentes e intervalos, son únicamente a modo de ilustración; estos no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los intervalos definidos para los radicales y sustituyentes.

30 Por ejemplo, alquilo ( $C_1-C_6$ ) incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, y similares; alquenilo ( $C_2-C_6$ ) incluye, pero sin limitación, vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-,pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, y similares; alquinilo ( $C_2-C_6$ ) incluye, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, y similares; cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares; cicloalquil ( $C_3-C_8$ )-alquilo ( $C_1-C_6$ ) incluye, pero sin limitación, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 35 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo y similares; alcoxi ( $C_1-C_6$ ) incluye, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentoxy, 3-pentoxy o hexiloxi; alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o más ciano incluye, pero sin limitación, 2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 2-cianopropilo, 4-cianobutilo, y similares; alquil ( $C_1-C_6$ )-C(O)- incluye, pero sin limitación, 40 acetilo, propanoilo, butanoilo, y similares; alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o más halo incluye, pero sin limitación, yodometilo, bromometilo, clorometilo, fluorometilo, trifluorometilo, 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, y similares; alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi incluye, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2,4-hidroxibutilo, y similares; alquil ( $C_1-C_6$ )-OC(O)- incluye, pero sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, 45 pentoxicarbonilo o hexiloxicarbonilo; alquil ( $C_1-C_6$ )-C(O)O- incluye, pero sin limitación, acetoxi, propanoiloxi, butanoiloxi, isobutanoiloxi, pentanoiloxi o hexanoiloxi; alcoxi ( $C_1-C_6$ )-alquilo ( $C_2-C_6$ ) incluye, pero sin limitación, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, 2,2-dimetoxietilo, 3-etoxipropilo, 4,4-dimetoxibutilo; alquil ( $C_1-C_6$ )-OC(O)alquilo ( $C_1-C_6$ ) incluye, pero sin limitación, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo, metoxicarboniletilo o etoxicarboniletilo; arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, indenilo o naftilo; y heteroarilo incluye, pero sin limitación, furilo, imidazolilo, 50 triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

A modo de ejemplo, en el presente documento se describen procedimientos para preparar compuestos inhibidores de MAO y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que los significados de los radicales genéricos se han dado anteriormente, a menos que se restrinjan de otro modo.

- 55 Los compuestos de fórmula I pueden prepararse usando los esquemas sintéticos generales que se ilustran más adelante.

Esquema 1



El ácido tienil carboxílico puede convertirse en un cloruro de ácido intermedio, seguido de acoplamiento con una amina adecuada para proporcionar el producto deseado. El ácido tienil carboxílico puede tratarse con un agente de cloración adecuado, con o sin disolvente, para proporcionar un cloruro de ácido intermedio que puede aislarse o

5 tratar directamente para proporcionar el producto deseado. El ácido tienil carboxílico puede convertirse en un cloruro de ácido usando un agente de cloración en presencia de disolvente o puro. Por ejemplo, el agente de cloración puede seleccionarse entre cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo, fosgeno y equivalentes de fosgeno, y similares. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno y similares. En un ejemplo representativo, el cloruro de oxalilo en presencia de DMF catalítica puede convertir el ácido tienil carboxílico en un cloruro de ácido con tolueno como disolvente.

Después, el cloruro de ácido intermedio puede hacerse reaccionar con una amina en un disolvente apropiado, opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar el producto deseado. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, y similares. La base puede seleccionarse entre trietilamina, diisopropiletil amina, DBU, DBN, DMAP, piridina, y similares, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo representativo, el cloruro de ácido puede reaccionar con la amina adecuada en presencia de THF y trietilamina como base para proporcionar el producto deseado.

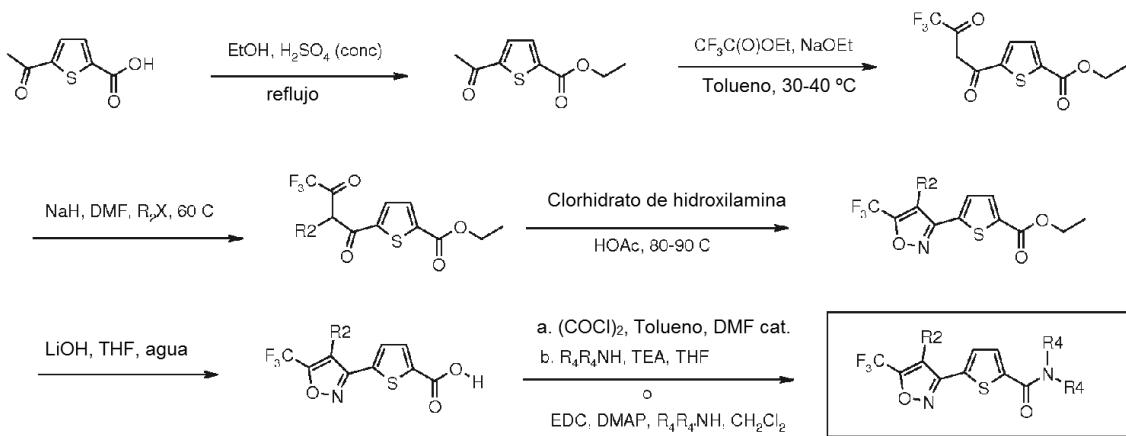
20 La amida puede condensarse con trifluoroacetato de etilo en presencia de un disolvente y una base para proporcionar una β-dicetona. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, DMF, NMP, tolueno, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares. En un ejemplo representativo, la amida puede reaccionar con trifluoroacetato de etilo en presencia de tolueno y etóxido sódico para proporcionar la β-dicetona deseada.

25 La β-dicetona puede convertirse en el isoxazol haciendo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado, opcionalmente, una etapa adicional de refluxo con ácido trifluoroacético puede ser ventajosa para completar la conversión. En un ejemplo representativo, la β-dicetona puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de ácido acético, seguido de hacer reaccionar en presencia de ácido trifluoroacético a refluxo para proporcionar el isoxazol deseado. En algunos ejemplos, puede formarse una mezcla de isoxazoles regiosoméricos.

30 Como alternativa, la β-dicetona puede sustituirse en la posición α mediante una alquilación y después convertirse en el isoxazol. La β-dicetona puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación en un disolvente apropiado y una base para proporcionar una β-dicetona α-sustituida. El agente de alquilación puede seleccionarse entre un alquil haluro opcionalmente sustituido, un alquilsulfonato opcionalmente sustituido y similares. El disolvente puede seleccionarse entre DMF, NMP, THF, dioxano, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares. En un ejemplo representativo, la β-dicetona puede reaccionar con un alquilhaluro en DMF con hidruro sódico como la base.

35 La β-dicetona α-sustituida puede convertirse en el isoxazol haciendo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado. En un ejemplo representativo, la β-dicetona α-sustituida puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de ácido acético. En algunos ejemplos, puede formarse una mezcla de isoxazoles regiosoméricos.

Esquema 2



El ácido tienil carboxílico puede convertirse en un éster tienil carboxílico mediante esterificación. Por ejemplo, el ácido tienil carboxílico puede convertirse en un éster tienil carboxílico tratando el ácido tienil carboxílico con ácido en presencia de un disolvente alcohólico y calentamiento. El ácido puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. El disolvente puede ser alcohol metílico, alcohol etílico, y similares. En un ejemplo representativo, el ácido tienil carboxílico puede reaccionar con alcohol etílico a reflamo en presencia de ácido sulfúrico para proporcionar el éster tienil carboxílico. El éster tienil carboxílico puede condensarse con trifluoroacetato de etilo en presencia de un disolvente y una base para proporcionar una β-dicetona. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metíleno, DMF, NMP, tolueno, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares. En un ejemplo representativo, el éster puede reaccionar con trifluoroacetato de etilo en presencia de tolueno y etóxido sódico para proporcionar el éster de β-dicetona deseado.

El éster de β-dicetona puede sustituirse en la posición α mediante una alquilación y convertirse después en el isoxazol. El éster de β-dicetona puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación en un disolvente apropiado y una base para proporcionar una β-dicetona α-sustituida. El agente de alquilación puede seleccionarse entre un alquil haluro opcionalmente sustituido, un alquilsulfonato opcionalmente sustituido y similares. El disolvente puede seleccionarse entre DMF, NMP, THF, dioxano, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares. En un ejemplo representativo, el éster de β-dicetona puede reaccionar con un alquilhaluro en DMF con hidruro sódico como base a aproximadamente 60 °C.

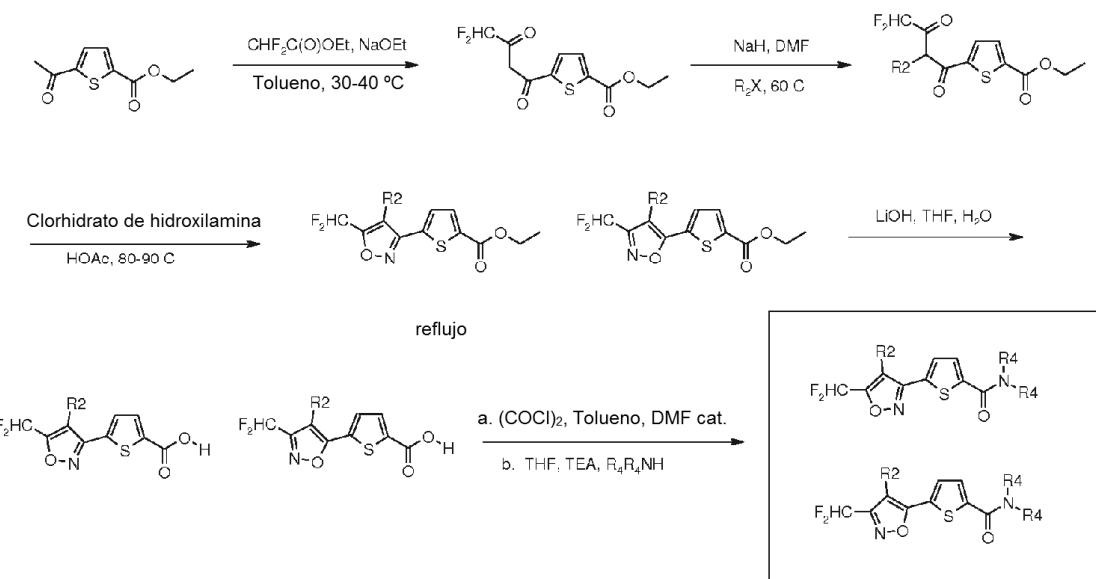
El éster de β-dicetona α-sustituido puede convertirse en el isoxazol haciendo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado. En un ejemplo representativo, el éster de β-dicetona α-sustituido puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de ácido acético para proporcionar el éster de isoxazol α-sustituido. El éster de isoxazol α-sustituido puede convertirse en el ácido isoxazol carboxílico α-sustituido mediante hidrólisis catalizada por ácido o base. La hidrólisis catalizada por base puede realizarse tratando el éster de isoxazol α-sustituido con una base en un disolvente apropiado en presencia de agua. La base puede seleccionarse entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, y similares. El disolvente puede seleccionarse entre, alcohol etílico, alcohol metílico, THF, dioxano, DMF, NMP, y similares, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo representativo, el éster en THF puede hidrolizarse haciendo reaccionar con hidróxido de litio en presencia de agua para proporcionar un ácido isoxazol carboxílico α-sustituido.

El ácido isoxazol carboxílico α-sustituido puede convertirse en un cloruro de ácido intermedio, seguido de acoplamiento con una amina adecuada para proporcionar el producto deseado. El ácido isoxazol carboxílico α-sustituido puede tratarse con un agente de cloración adecuado, con o sin disolvente, para proporcionar un cloruro de ácido intermedio que puede aislar o tratarse directamente para proporcionar el producto deseado. El ácido isoxazol carboxílico α-sustituido puede convertirse en un cloruro de ácido usando un agente de cloración en presencia de disolvente o puro. Por ejemplo, el agente de cloración puede seleccionarse entre cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, oxícloruro de fósforo, fosfeno y equivalentes de fosfeno, y similares. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metíleno, cloroformo, benceno, tolueno y similares. En un ejemplo representativo, un cloruro de oxalilo en presencia de DMF catalítica puede convertir el ácido isoxazol carboxílico α-sustituido en un cloruro de ácido con tolueno como disolvente. Después, el cloruro de ácido intermedio puede hacerse reaccionar con una amina en un disolvente apropiado, opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar el producto deseado. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metíleno, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, y similares. La base puede seleccionarse entre trietilamina, diisopropiletil amina,

DBU, DBN, DMAP, piridina, y similares, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo representativo, el cloruro de ácido puede reaccionar con la amina adecuada en presencia de THF y trietilamina como base para proporcionar el producto deseado.

- 5 Como alternativa, el ácido isoxazol carboxílico  $\alpha$ -sustituido puede convertirse en el producto deseado usando una reacción de acoplamiento. El ácido isoxazol carboxílico  $\alpha$ -sustituido puede hacerse reaccionar con un agente de acoplamiento en presencia de un catalizador y la amina adecuada en presencia de un disolvente para proporcionar el producto deseado. La reacción puede ejecutarse opcionalmente en presencia de una base. El agente de acoplamiento puede seleccionarse entre diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de O-benzotriazol- N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxy)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PyBrOP), y similares. El catalizador puede seleccionarse entre DMAP, 1-hidroxi-benzotriazol (HOEt), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt) y similares. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, cloroformo, DMF, NMP, THF, EtOAc, piridina y similares.
- 10 15 La base puede seleccionarse entre trietilamina, diisopropiletilamina y similares. En un ejemplo representativo, el ácido isoxazol carboxílico  $\alpha$ -sustituido puede reaccionar con la amina adecuada en presencia de cloruro de metileno usando EDC como agente de acoplamiento y DMAP como catalizador.

### Esquema 3

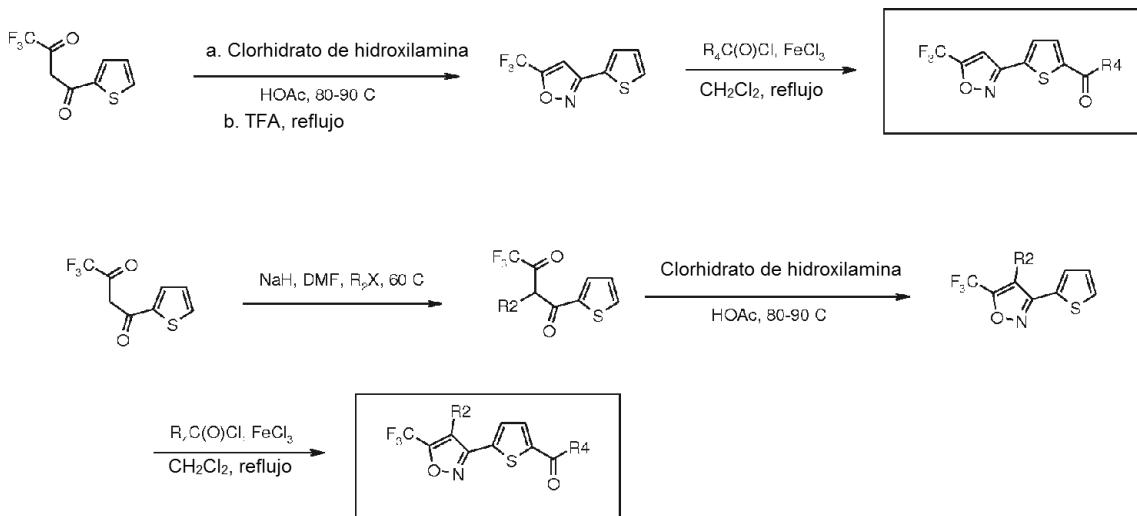


- 20 El éster tienil carboxílico puede condensarse con difluoroacetato de etilo en presencia de un disolvente y una base para proporcionar una  $\beta$ -dicetona. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, DMF, NMP, tolueno, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares. En un ejemplo representativo, el éster puede reaccionar con difluoroacetato de etilo en presencia de tolueno y etóxido sódico para proporcionar el éster de  $\beta$ -dicetona deseado.
- 25 30 35 El éster de  $\beta$ -dicetona puede sustituirse en la posición  $\alpha$  mediante una alquilación y convertirse después en el isoxazol. El éster de  $\beta$ -dicetona puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación en un disolvente apropiado y una base para proporcionar una  $\beta$ -dicetona  $\alpha$ -sustituida. El agente de alquilación puede seleccionarse entre un alquil haluro opcionalmente sustituido, un alquilsulfonato opcionalmente sustituido y similares. El disolvente puede seleccionarse entre DMF, NMP, THF, dioxano, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares. En un ejemplo representativo, el éster de  $\beta$ -dicetona puede reaccionar con un alquilhaluro en DMF con hidruro sódico como base a aproximadamente 60 °C.
- El éster de  $\beta$ -dicetona  $\alpha$ -sustituido puede convertirse en el isoxazol haciendo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado. En un ejemplo representativo, el éster de  $\beta$ -dicetona  $\alpha$ -sustituido puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de ácido acético para proporcionar el éster de isoxazol  $\alpha$ -sustituido. En algunos ejemplos, puede formarse una mezcla de isoxazoles regiosímicos. Los isoxazoles regiosímicos pueden separarse y tomarse individualmente a través de las etapas restantes o tomarse a través las etapas restantes como la mezcla.

El éster de isoxazol  $\alpha$ -sustituido puede convertirse en el ácido isoxazol carboxílico  $\alpha$ -sustituido mediante hidrólisis catalizada por ácido o base. La hidrólisis catalizada por base puede realizarse tratando el éster de isoxazol  $\alpha$ -sustituido con una base en un disolvente apropiado en presencia de agua. La base puede seleccionarse entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, y similares. El disolvente puede seleccionarse entre, alcohol etílico, alcohol metílico, THF, dioxano, DMF, NMP, y similares, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo representativo, el éster en THF puede hidrolizarse haciendo reaccionar con hidróxido de litio en presencia de agua para proporcionar un ácido isoxazol carboxílico  $\alpha$ -sustituido.

El ácido isoxazol carboxílico  $\alpha$ -sustituido puede convertirse en un cloruro de ácido intermedio, seguido de acoplamiento con una amina adecuada para proporcionar el producto deseado. El ácido isoxazol carboxílico  $\alpha$ -sustituido puede tratarse con un agente de cloración adecuado, con o sin disolvente, para proporcionar un cloruro de ácido intermedio que puede aislarse o tratarse directamente para proporcionar el producto deseado. El ácido isoxazol carboxílico  $\alpha$ -sustituido puede convertirse en un cloruro de ácido usando un agente de cloración en presencia de disolvente o puro. Por ejemplo, el agente de cloración puede seleccionarse entre cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo, fosgeno y equivalentes de fosgeno, y similares. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno y similares. En un ejemplo representativo, un cloruro de oxalilo en presencia de DMF catalítica puede convertir el ácido isoxazol carboxílico  $\alpha$ -sustituido en un cloruro de ácido con tolueno como disolvente. Después, el cloruro de ácido intermedio puede hacerse reaccionar con una amina en un disolvente apropiado, opcionalmente en presencia de una base, para proporcionar el producto deseado. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, y similares. La base puede seleccionarse entre trietilamina, diisopropiletil amina, DBU, DBN, DMAP, piridina, y similares, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo representativo, el cloruro de ácido puede reaccionar con la amina adecuada en presencia de THF y trietilamina como base para proporcionar el producto deseado.

Esquema 4



- 25 La tienil  $\beta$ -dicetona puede convertirse en el tienil isoxazol haciendo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado, opcionalmente, una etapa adicional de refluxo con ácido trifluoroacético puede ser ventajosa para completar la conversión. En un ejemplo representativo, la  $\beta$ -dicetona puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de ácido acético, seguido de reacción en presencia de ácido trifluoroacético a refluxo para proporcionar el tienil isoxazol deseado.
- 30 El tienil isoxazol puede someterse a una reacción de acilación de Friedel-Crafts con un cloruro de ácido y un ácido de Lewis en un disolvente apropiado. El ácido de Lewis puede seleccionarse entre  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$  y similares. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, carbono disulfuro de nitrobenceno y similares. En un ejemplo representativo, el tienil isoxazol puede reaccionar en cloruro de metileno con un cloruro de ácido en presencia de  $\text{FeCl}_3$  a refluxo para proporcionar el producto deseado.
- 35 La tienil  $\beta$ -dicetona puede sustituirse en la posición  $\alpha$  mediante una alquilación y después convertirse en el isoxazol. La tienil  $\beta$ -dicetona puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación en un disolvente apropiado y una base para proporcionar una tienil  $\beta$ -dicetona  $\alpha$ -sustituida. El agente de alquilación puede seleccionarse entre un alquil haluro opcionalmente sustituido, un alquilsulfonato opcionalmente sustituido y similares. El disolvente puede seleccionarse entre DMF, NMP, THF, dioxano, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares. En un ejemplo representativo, el éster de tienil  $\beta$ -

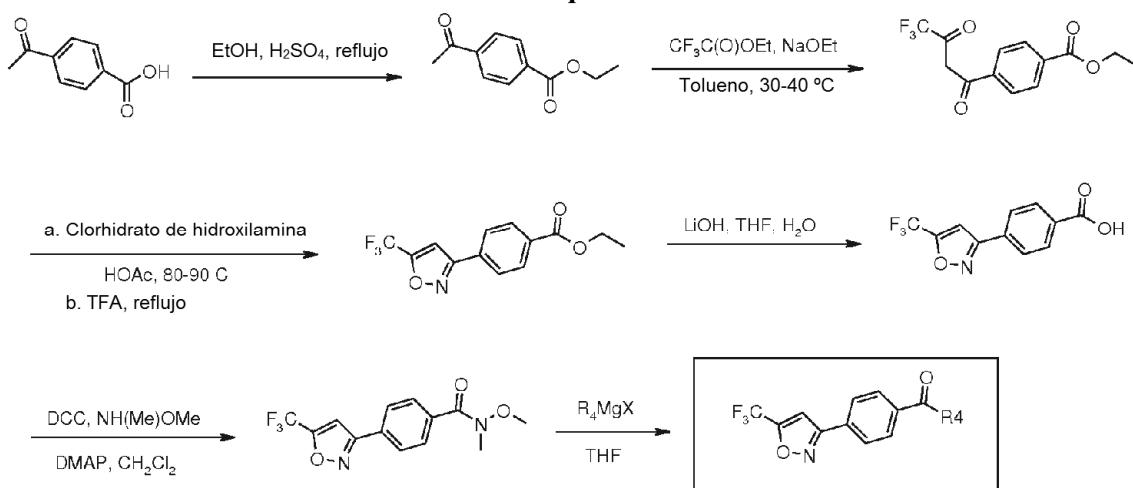
dicetona puede hacerse reaccionar con un alquilhaluro en DMF con hidruro sódico como base a aproximadamente 60 °C.

La tienil  $\beta$ -dicetona  $\alpha$ -sustituido puede convertirse en el isoxazol haciendo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado. En un ejemplo representativo, la tienil  $\beta$ -dicetona  $\alpha$ -sustituida puede hacerse reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de ácido acético para proporcionar el tienil isoxazol  $\alpha$ -sustituido.

El tienil isoxazol  $\alpha$ -sustituido puede someterse a una reacción de acilación de Friedel-Crafts con un cloruro de ácido y un ácido de Lewis en un disolvente apropiado. El ácido de Lewis puede seleccionarse entre  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{FeCl}_3$  y similares. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, carbono disulfuro de nitrobenceno y similares.

En un ejemplo representativo, el tienil isoxazol  $\alpha$ -sustituido puede reaccionar en cloruro de metileno con un cloruro de ácido en presencia de  $\text{FeCl}_3$  a reflujo para proporcionar el producto de tienil isoxazol cetona  $\alpha$ -sustituido.

Esquema 5



El ácido 4-acetilbenzoico puede convertirse en éster 4-acetilbenzoico mediante esterificación. Por ejemplo, el ácido 4-acetilbenzoico puede convertirse en éster 4-acetilbenzoico tratando ácido 4-acetilbenzoico con ácido en presencia de un disolvente alcoholico y calentamiento. El ácido puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. El disolvente puede ser alcohol metílico, alcohol etílico, y similares. En un ejemplo representativo, el ácido 4-acetilbenzoico puede reaccionar con alcohol etílico a reflujo en presencia de ácido sulfúrico para proporcionar 4-acetilbenzoato de etilo.

El 4-acetilbenzoato de etilo puede condensarse con un  $\beta$ -cetoéster en presencia de un disolvente y una base para proporcionar una  $\beta$ -dicetona. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, DMF, NMP, tolueno, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares. En un ejemplo representativo, la amida puede reaccionar con trifluoroacetato de etilo en presencia de tolueno y etóxido sódico para proporcionar el éster de  $\beta$ -dicetona deseado.

El éster de  $\beta$ -dicetona puede sustituirse en la posición  $\alpha$  mediante una alquilación y convertirse después en el isoxazol. El éster de  $\beta$ -dicetona puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación en un disolvente apropiado y una base para proporcionar una  $\beta$ -dicetona  $\alpha$ -sustituida. El agente de alquilación puede seleccionarse entre un alquil haluro opcionalmente sustituido, un alquilsulfonato opcionalmente sustituido y similares. El disolvente puede seleccionarse entre DMF, NMP, THF, dioxano, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares.

Si no se requiere ninguna sustitución en la posición  $\alpha$ , la  $\beta$ -dicetona puede convertirse directamente en el isoxazol haciendo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado. Opcionalmente, una etapa adicional de reflujo con ácido trifluoroacético puede ser ventajosa para completar la conversión. En un ejemplo representativo, la  $\beta$ -dicetona puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de ácido acético, seguido de hacer reaccionar en presencia de ácido trifluoroacético a reflujo para proporcionar el éster isoxazol benzoico deseado. En algunos ejemplos, puede formarse una mezcla regiosomérica de ésteres isoxazol benzoicos.

El éster isoxazol benzoico puede convertirse en el ácido isoxazol benzoico mediante hidrólisis catalizada por ácido o base. La hidrólisis catalizada por base puede realizarse tratando el éster isoxazol benzoico con una base en un disolvente apropiado en presencia de agua. La base puede seleccionarse entre hidróxido sódico, hidróxido potásico,

hidróxido de litio, y similares. El disolvente puede seleccionarse entre, alcohol etílico, alcohol metílico, THF, dioxano, DMF, NMP, y similares, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo representativo, el éster isoxazol benzoico en THF puede hidrolizarse haciendo reaccionar con hidróxido de litio en presencia de agua para proporcionar un ácido isoxazol benzoico.

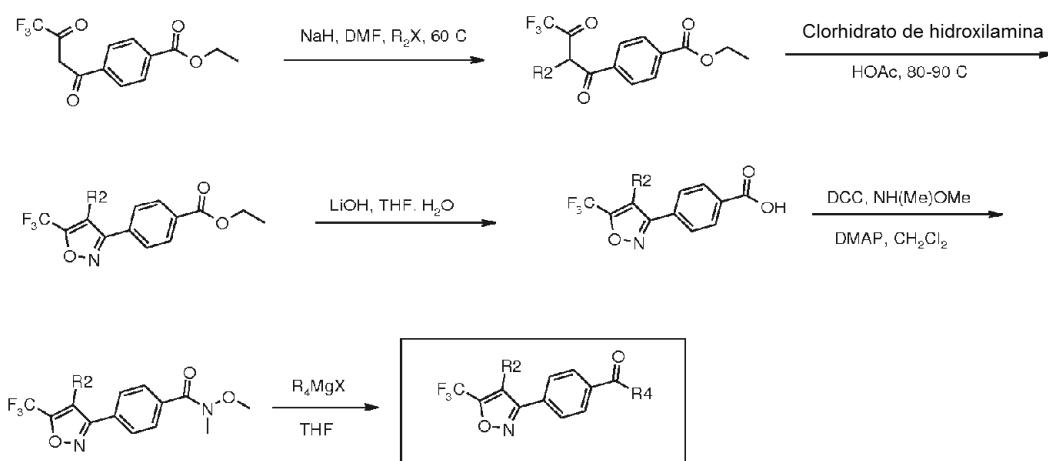
- 5 El ácido isoxazol benzoico puede convertirse en una N,O-dimetilamida isoxazol benzoica intermedia (es decir, amida de Weinreb), seguido de una reacción organometálica para proporcionar una isoxazol cetona.

El ácido isoxazol benzoico puede convertirse en la N,O-dimetilamida isoxazol benzoica usando una reacción de acoplamiento. El ácido isoxazol benzoico puede hacerse reaccionar con un agente de acoplamiento en presencia de un catalizador y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un disolvente para proporcionar el producto deseado. La reacción puede ejecutarse opcionalmente en presencia de una base. El agente de acoplamiento puede seleccionarse entre diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PyBrOP), y similares. El catalizador puede seleccionarse entre DMAP, 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt) y similares. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metíleno, cloroformo, DMF, NMP, THF, EtOAc, piridina y similares.

- 10 La base puede seleccionarse entre trietilamina, diisopropiletilamina y similares. En un ejemplo representativo, el ácido isoxazol benzoico puede reaccionar con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de cloruro de metíleno usando DCC como el agente de acoplamiento y DMAP como el catalizador para proporcionar la N,O-dimetilamida isoxazol benzoica.
- 15
- 20

La N,O-dimetilamida isoxazol benzoica puede reaccionar con un reactivo organometálico en un disolvente apropiado para proporcionar una isoxazol fenilcetona. El reactivo organometálico puede ser un reactivo de Grignard, alquil cinc y similares. El disolvente puede ser THF, dioxano, éter dietílico y similares. En un ejemplo representativo, la N,O-dimetilamida isoxazol benzoica puede reaccionar con un reactivo de Grignard en THF para proporcionar una isoxazol fenilcetona.

### Esquema 6



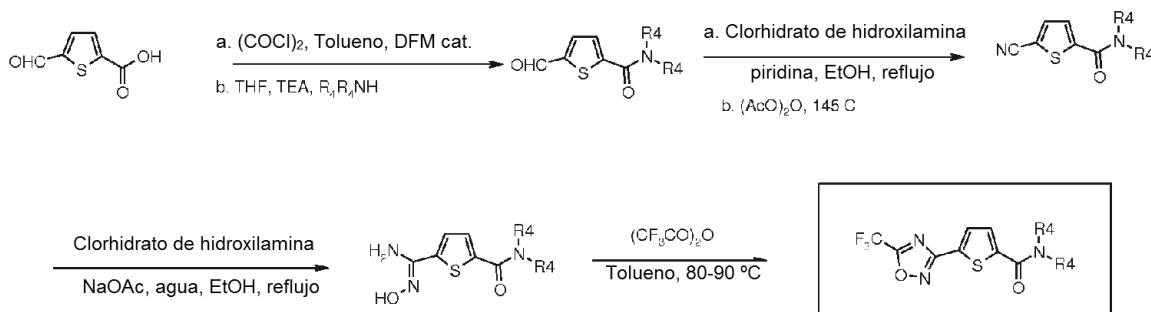
- 30 El éster β-dicetona benzoico puede sustituirse en la posición  $\alpha$  mediante una alquilación y después convertirse en el isoxazol. El éster β-dicetona benzoico puede hacerse reaccionar con un agente de alquilación en un disolvente apropiado y una base para proporcionar un éster β-dicetona benzoico  $\alpha$ -sustituido. El agente de alquilación puede seleccionarse entre un alquil haluro opcionalmente sustituido, un alquilsulfonato opcionalmente sustituido y similares. El disolvente puede seleccionarse entre DMF, NMP, THF, dioxano, y similares, y combinaciones de los mismos. La base puede seleccionarse entre etóxido sódico, metóxido sódico, terc-butóxido sódico, etóxido potásico, metóxido potásico, terc-butóxido potásico, hidruro sódico, hidruro potásico, y similares.
- 35 El éster β-dicetona benzoico  $\alpha$ -sustituido puede convertirse el éster isoxazol benzoico  $\alpha$ -sustituido haciendo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado. En un ejemplo representativo, el éster de β-dicetona  $\alpha$ -sustituido puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de ácido acético para proporcionar el éster isoxazol benzoico sustituido. En algunos ejemplos, puede formarse una mezcla de isoxazoles regiosoméricos.
- 40 El éster isoxazol benzoico sustituido puede convertirse en el ácido isoxazol benzoico sustituido mediante una

hidrólisis catalizada por ácido o base. La hidrólisis catalizada por base puede realizarse tratando el éster isoxazol benzoico sustituido con una base en un disolvente apropiado en presencia de agua. La base puede seleccionarse entre hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, y similares. El disolvente puede seleccionarse entre, alcohol etílico, alcohol metílico, THF, dioxano, DMF, NMP, y similares, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo representativo, el éster en THF puede hidrolizarse haciendo reaccionar con hidróxido de litio en presencia de agua para proporcionar un ácido isoxazol benzoico sustituido.

El ácido isoxazol benzoico sustituido puede convertirse en una N,O-dimetilamida isoxazol benzoica sustituida intermedia (es decir, amida de Weinreb), seguido de una reacción organometálica para proporcionar una isoxazol cetona sustituida.

- 10 El ácido isoxazol benzoico sustituido puede convertirse en la N,O-dimetilamida isoxazol benzoica sustituida usando una reacción de acoplamiento. El ácido isoxazol benzoico sustituido puede hacerse reaccionar con un agente de acoplamiento en presencia de un catalizador y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de un disolvente para proporcionar el producto deseado. La reacción puede ejecutarse opcionalmente en presencia de una base. El agente de acoplamiento puede seleccionarse entre diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PyBrOP), y similares. El catalizador puede seleccionarse entre DMAP, 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt) y similares. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, cloroformo, DMF, NMP, THF, EtOAc, piridina y similares. La base puede seleccionarse entre trietilamina, diisopropiletilamina y similares. En un ejemplo representativo, El ácido isoxazol benzoico puede reaccionar con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina en presencia de cloruro de metileno usando DCC como el agente de acoplamiento y DMAP como el catalizador para proporcionar la N,O-dimetilamida isoxazol benzoica sustituida.
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- El ácido isoxazol benzoico sustituido puede reaccionar con un reactivo organometálico en un disolvente apropiado para proporcionar una isoxazol fenilcetona. El reactivo organometálico puede ser un reactivo de Grignard, dialquil cinc y similares. El disolvente puede ser THF, dioxano, éter dietílico y similares. En un ejemplo representativo, La N,O-dimetilamida isoxazol benzoica sustituida puede reaccionar con un reactivo de Grignard en THF para proporcionar una isoxazol fenilcetona sustituida.

### Esquema 7



El aldehído de ácido tienil carboxílico puede convertirse en un cloruro de tienilo de aldehído de ácido, seguido de acoplamiento con una amina adecuada para proporcionar el producto de amida deseado. El ácido tienil carboxílico puede tratarse con un agente de cloración adecuado, con o sin disolvente, para proporcionar un cloruro de ácido intermedio que puede aislarse o tratarse directamente para proporcionar el producto deseado. El aldehído de ácido tienil carboxílico puede convertirse en un cloruro de ácido usando un agente de cloración en presencia de disolvente o puro. Por ejemplo, el agente de cloración puede seleccionarse entre cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, oxicloruro de fósforo, fosgено y equivalentes de fosgeno, y similares. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno y similares. En un ejemplo representativo, un cloruro de oxalilo en presencia de DMF catalítica puede convertir el aldehído de ácido tienil carboxílico en un aldehído de cloruro de ácido tienil carboxílico con tolueno como disolvente.

El aldehído de cloruro de ácido tienil carboxílico intermedio puede después hacerse reaccionar con una amina en un disolvente apropiado, opcionalmente en presencia de una base para proporcionar el producto de amida deseado. El disolvente puede seleccionarse entre cloruro de metileno, cloroformo, benceno, tolueno, THF, éter dietílico, dioxano, y similares. La base puede seleccionarse entre trietilamina, diisopropiletil amina, DBU, DBN, DMAP, piridina, y similares, y combinaciones de los mismos. En un ejemplo representativo, el cloruro de ácido puede reaccionar con la amina adecuada en presencia de THF y trietilamina como base para proporcionar el producto de amida de tienil

aldehído deseado.

La amida de tienil aldehído puede convertirse en una amida de tienil nitrilo en un procedimiento de dos etapas. La amida de tienil aldehído puede hacerse reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado en presencia de base, seguido de deshidratación para proporcionar una amida de tienil nitrilo. En un ejemplo representativo, la amida de tienil aldehído puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de piridina y alcohol etílico a refluxo para proporcionar la amida de tienil hidroxiimina intermedia. La amida de tienil hidroxiimina intermedia puede deshidratarse para proporcionar la amida de tienil nitrilo. El reactivo de deshidratación puede ser anhídrido acético y similares. En un ejemplo representativo, la amida de tienil hidroxiimina puede reaccionar con anhídrido acético a temperatura elevada para proporcionar la amida de tienil nitrilo. La temperatura de reacción puede estar en el intervalo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 90 °C.

La amida de tienil nitrilo puede convertirse en la amida de tienil hidroxiamidina haciendo reaccionar la amida de tienil nitrilo con clorhidrato de hidroxilamina en las condiciones adecuadas. La amida de tienil nitrilo puede hacerse reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina, base, agua y disolvente para proporcionar la amida de tienil hidroxiamidina. La base puede ser acetato sódico, acetato potásico y similares. El disolvente puede ser alcohol metílico, alcohol etílico y similares. En un ejemplo representativo, la amida de tienil nitrilo puede hacerse reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato sódico, agua y alcohol etílico a refluxo para proporcionar la amida de tienil hidroxiamidina.

La amida de tienil hidroxiamidina puede convertirse en la amida de azaisoxazol haciendo reaccionar con anhídrido trifluoroacético en un disolvente apropiado. En un ejemplo representativo, la amida de tienil hidroxiamidina puede hacerse reaccionar con anhídrido trifluoroacético en presencia de tolueno a temperatura elevada. La temperatura de reacción puede estar en el intervalo de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 90 °C.

En casos en los que los compuestos son lo suficientemente ácidos o básicos para formar sales de ácidos o bases no tóxicas estables, puede ser adecuada la administración de los compuestos en forma de sales. Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, sales de adición de ácidos formadas con ácidos que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ -cetoglutarato y  $\alpha$ -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas, incluyendo, pero sin limitación, sales clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como una amina con un ácido adecuado, proporcionando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden hacerse sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

En ciertos aspectos una forma de profármaco del agente o compuesto puede administrarse a un individuo que lo necesita. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte *in vivo* en el fármaco precursor. Los profármacos se usan habitualmente porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Estos pueden, por ejemplo, estar bioidisponibles para administración oral, mientras que el precursor no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco precursor. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra en forma de un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de la membrana celular, en la que la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad, pero que después se hidroliza metabólicamente para dar el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez en el interior de la célula, en la que la solubilidad en agua es beneficiosa. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, (ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985).

Los compuestos de fórmula I pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un huésped mamífero, tal como un paciente humano en una diversidad de formas adaptadas a la vía elegida de administración, es decir, por vía oral o parenteral, por vía intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por lo tanto, los presentes compuestos pueden administrarse de forma sistémica, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variarse, por supuesto, y puede ser convenientemente entre aproximadamente un 2 a aproximadamente un 60 % del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares pueden también contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, maicena o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente

disgregante, tal como maicena, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente aromatizante tal como menta, esencia de gaulteria o puede añadirse aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimiento o para modificar de otra manera la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, laca, o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporarse en la preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o por vía intraperitoneal por infusión o inyección.

15 Las soluciones del compuesto activo o su sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

20 Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles que comprenden el principio activo que están adaptadas para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectable o infundibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en la condiciones de fabricación y almacenamiento. El medio o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por la formación de liposomas, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones o por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse por el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

35 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros diversos ingredientes enumerados anteriormente, según lo necesario, seguido por esterilización en filtro. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferentes de preparación son secado al vacío y las técnicas de liofilización, que producen un polvo del principio activo, más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones previamente filtradas a esterilidad.

40 Para administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, en general será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

45 Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos divididos finamente tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse a partir de rellenos absorbentes, usados para impregnar vendas y otros apósticos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.

50 También pueden emplearse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales de ácidos grasos y ésteres, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas extendibles, geles, pomadas, jabones y similares, para la aplicación directamente a la piel de usuario.

55 Las dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y su actividad *in vivo* en modelos animales. Los procedimientos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos n.º 4.938.949.

La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivado del mismo, requerida para su uso en el tratamiento variarán no únicamente con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se está tratando y la edad y estado del paciente, y finalmente será según el criterio del médico o clínico

a cargo.

En general, sin embargo, una dosis adecuada a menudo estará en el intervalo de aproximadamente 0,15 a aproximadamente 100 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 75 mg/kg de peso corporal/día, tal como de 0,75 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal del destinatario por día, preferentemente en el intervalo de 1 a 90 mg/kg/día, mucho más preferentemente en el intervalo de 1 a 60 mg/kg/día.

El compuesto se administra convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene de 1 a 1000 mg, convenientemente de 10 a 750 mg, mucho más convenientemente, de 5 a 500 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

De forma ideal, el principio activo debe administrarse para conseguir concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 75  $\mu$ M, preferentemente, de aproximadamente 1 a 50  $\mu$ M, mucho más preferentemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30  $\mu$ M. Esto puede conseguirse, por ejemplo, por la inyección intravenosa de un 0,05 a un 5 % de solución del principio activo, opcionalmente en solución salina, o por la administración oral como un bolo que contiene aproximadamente 1-100 mg del principio activo. Los niveles deseables en sangre pueden mantenerse por infusión continua para proporcionar aproximadamente 0,01-5,0 mg/kg/h o por infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg del principio o principios activos.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en un número de administraciones holgadamente espaciadas concretas.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a un animal para el tratamiento del deterioro de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedades relacionadas. Los compuestos de la invención pueden administrarse a un animal sano o un animal envejecido para mejorar la función cognitiva en el animal. Los compuestos de la invención pueden administrarse a un animal que tiene una afección seleccionada de esquizofrenia, deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); deterioro cognitivo leve (DCL), delirios (estado de confusión aguda); depresión, demencia (a veces clasificada además como demencia de tipo Alzheimer o que no es de tipo Alzheimer); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington (corea); retraso mental; (por ejemplo, síndrome de Rubenstein-Taybi y de Down); enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, demencia vascular, cirugía poscardíaca); trastornos afectivos; trastornos psicóticos; autismo (síndrome de Kanner); trastornos neuróticos; trastorno de déficit de atención (TDA); hematoma subdural; hidrocéfalo de presión normal; tumor cerebral; traumatismo craneal (trastorno conmocional), traumatismo cerebral (véase, DSM-IV, APA 1994) y similares.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes que son eficaces para mejorar las funciones intelectuales y/o uno o más agentes terapéuticos que son eficaces para tratar esquizofrenia, deterioro de la memoria asociado con la edad (DMAE); deterioro cognitivo leve (DCL), delirios (estado de confusión aguda); depresión, demencia (a veces clasificada además como demencia de tipo Alzheimer o que no es de tipo Alzheimer); enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; enfermedad de Huntington (corea); retraso mental; (por ejemplo, síndrome de Rubenstein-Taybi y de Down); enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, demencia vascular, cirugía poscardíaca); trastornos afectivos; trastornos psicóticos; autismo (síndrome de Kanner); trastornos neuróticos; trastorno de déficit de atención (TDA); hematoma subdural; hidrocéfalo de presión normal; tumor cerebral; traumatismo craneal (trastorno conmocional) o traumatismo cerebral (véase, DSM-IV, APA 1994).

La capacidad de un compuesto de la invención de actuar como inhibidor de MAO-B puede determinarse usando modelos farmacológicos que son bien conocidos en la técnica o usando el siguiente ensayo.

#### 45 Ensayo de inhibición de MAO

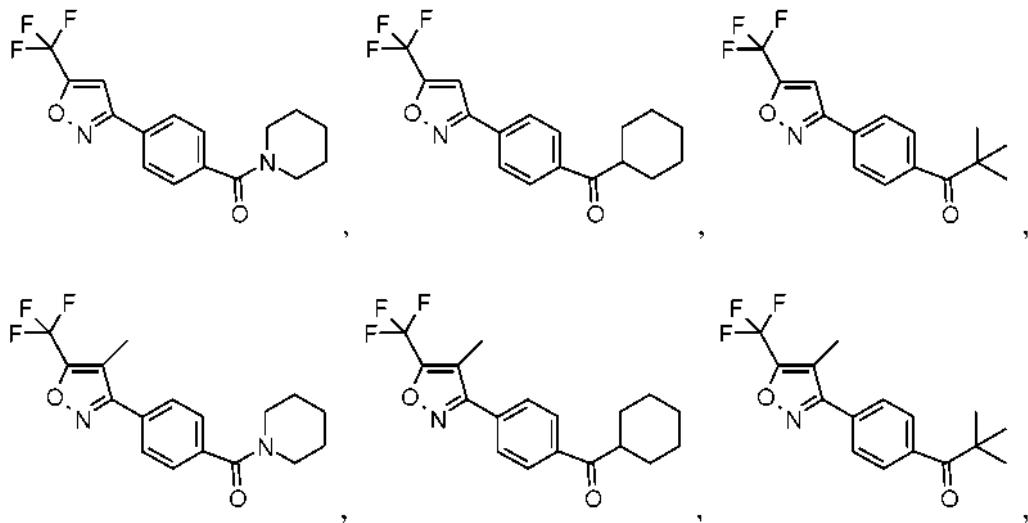
El ensayo enzimático de MAO se realizó de acuerdo con el procedimiento fluorométrico descrito por Matsumoto y colaboradores (Matsumoto, y col., Clin. Biochem., 1985 18, 126-129). con las siguientes modificaciones. Se usaron MAO-A y MAO-B recombinantes humanas expresadas en células de insectos. Para ambos ensayos, el compuesto de ensayo y/o el vehículo se preincubaron con la enzima purificada en tampón fosfato pH 7,4. durante 15 minutos a 37 °C. La reacción se inició por la adición de quinuramina 50  $\mu$ M. Después de un periodo de incubación de 60 minutos, la reacción se terminó por la adición de NaOH 6 N. La cantidad de 4-hidroxiquinolina formada se determinó de forma espectrofluorimétrica a 325 nm/465 nm. Los resultados se convirtieron al porcentaje de inhibición y se determinaron las  $IC_{50}$  usando el programa XLfit de IDBS (ID Business Solutions Ltd., 2 Occam Court, Surrey Research Park, Guildford, Surrey, GU2 7QB RU). Los compuestos representativos de la invención se evaluaron en este ensayo. Normalmente, los compuestos de la invención mostraron propiedades inhibidoras de MAO-B a una concentración de 10  $\mu$ M. Los compuestos preferentes también demostraron selectividad por MAO-B sobre MAO-A.

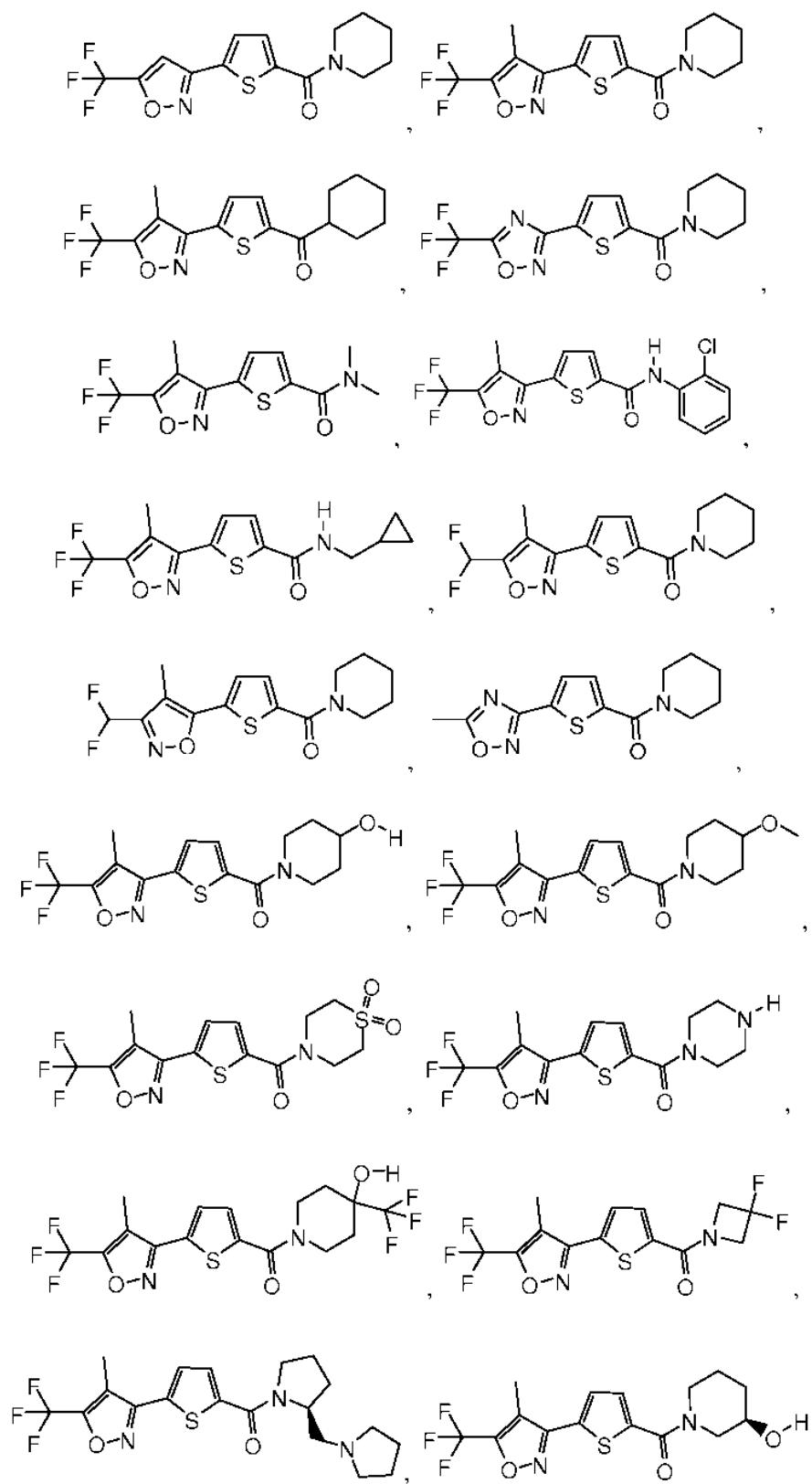
En muchos ejemplos, uno de los presentes compuestos muestra propiedades inhibidoras de MAO-B a una concentración de menos de aproximadamente 50  $\mu$ M, por ejemplo, uno de los presentes compuestos muestra

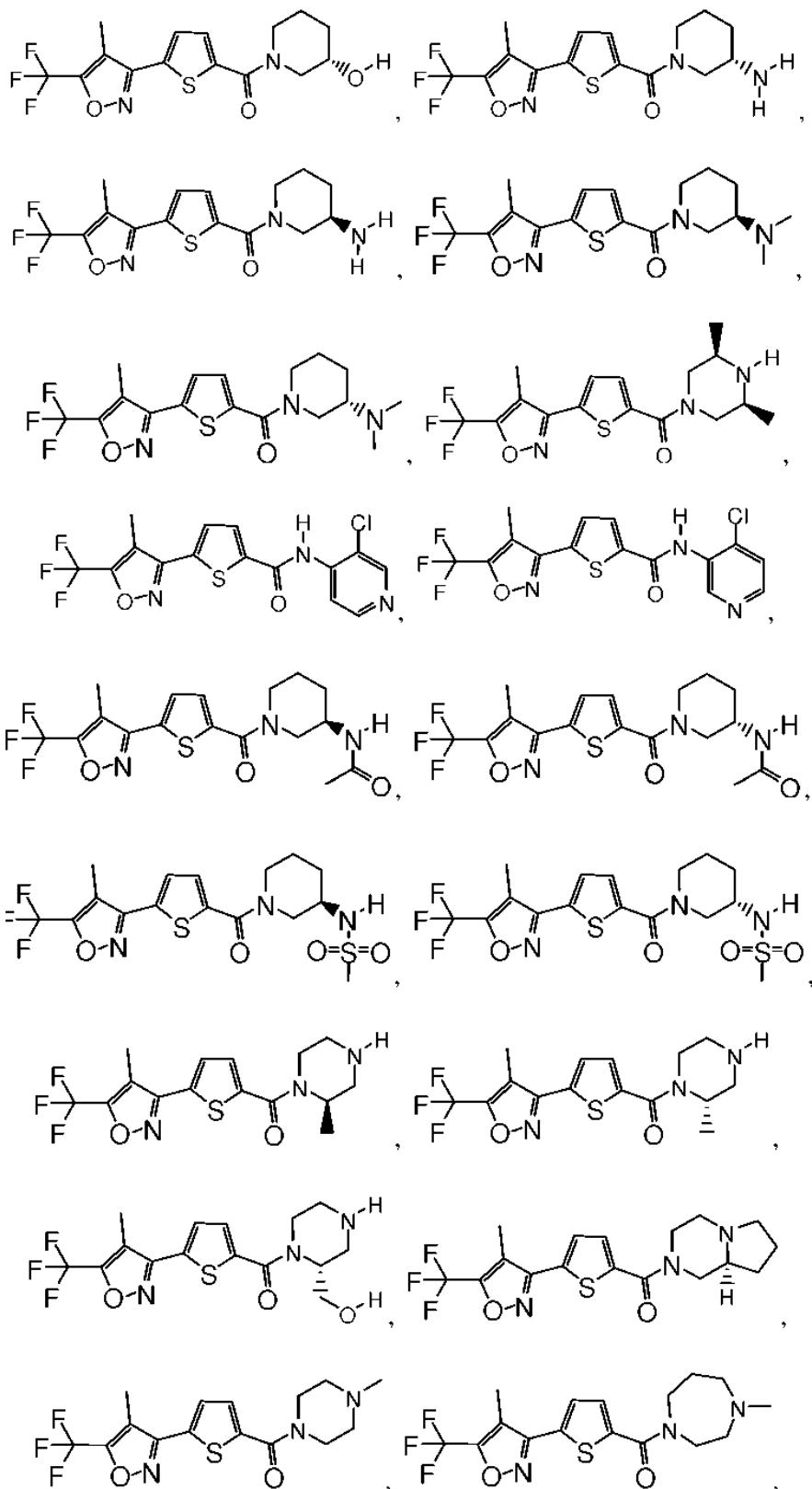
propiedades inhibidoras de MAO-B a una concentración de menos de aproximadamente 40  $\mu\text{M}$ , menos de aproximadamente 25  $\mu\text{M}$ , menos de aproximadamente 10  $\mu\text{M}$ , menos de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$ , menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 80 nM, menos de aproximadamente 60 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 25 nM, menos de aproximadamente 10 nM, o menos de aproximadamente 1 nM o menos.

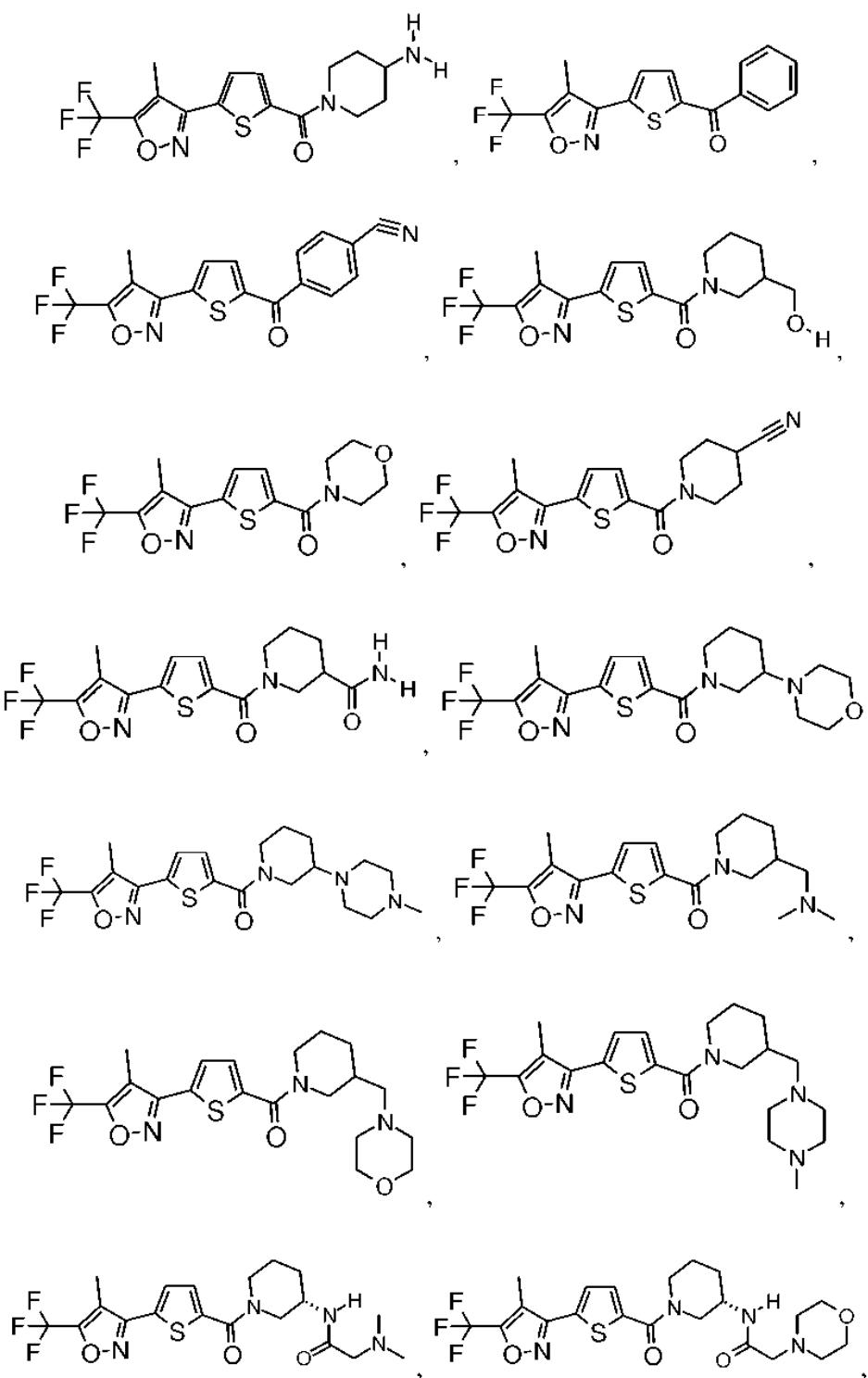
5

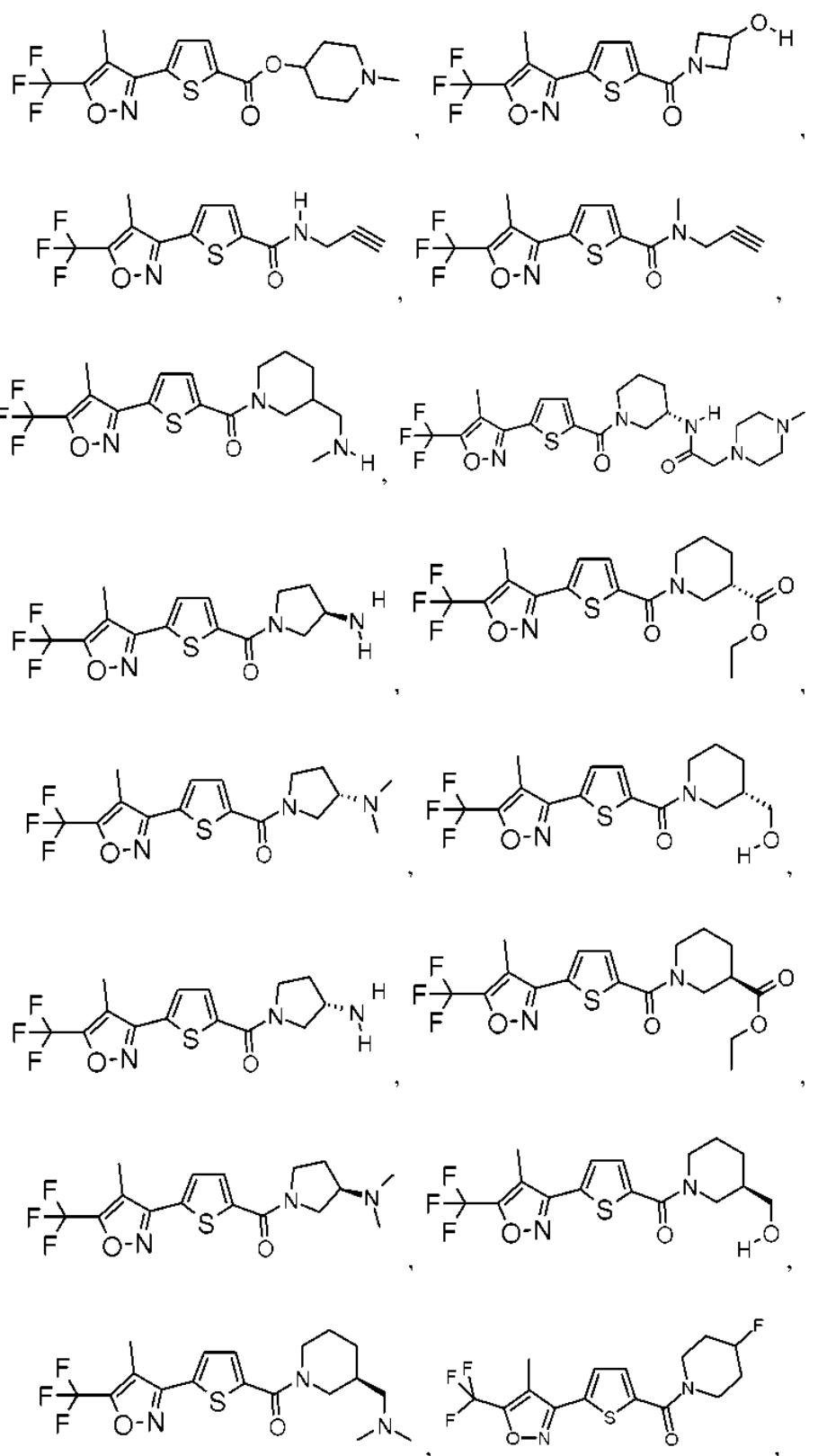
Una mayoría de los siguientes compuestos mostraron propiedad inhibidora de MAO-B a una concentración de 10  $\mu\text{M}$  o menos:

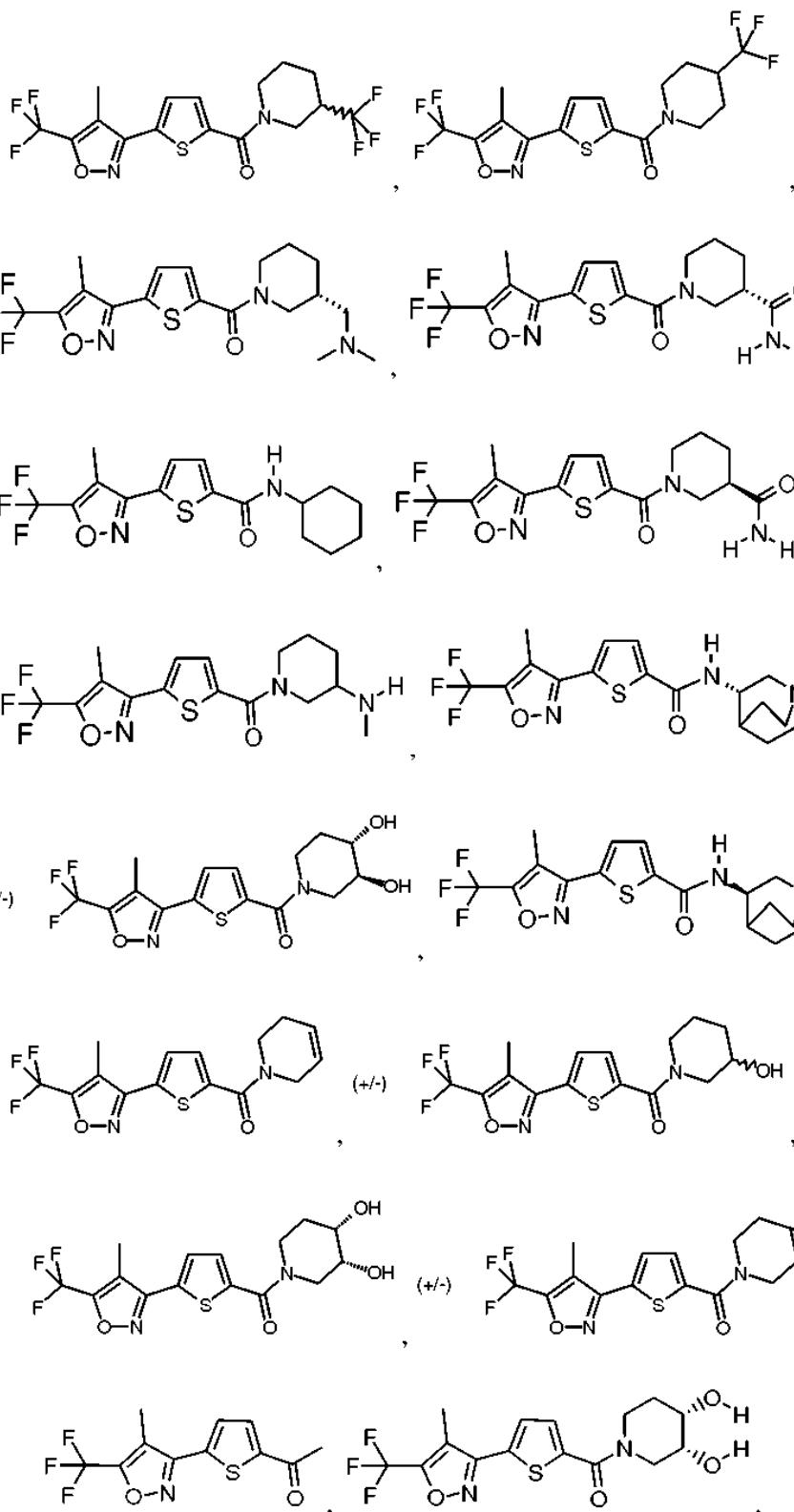


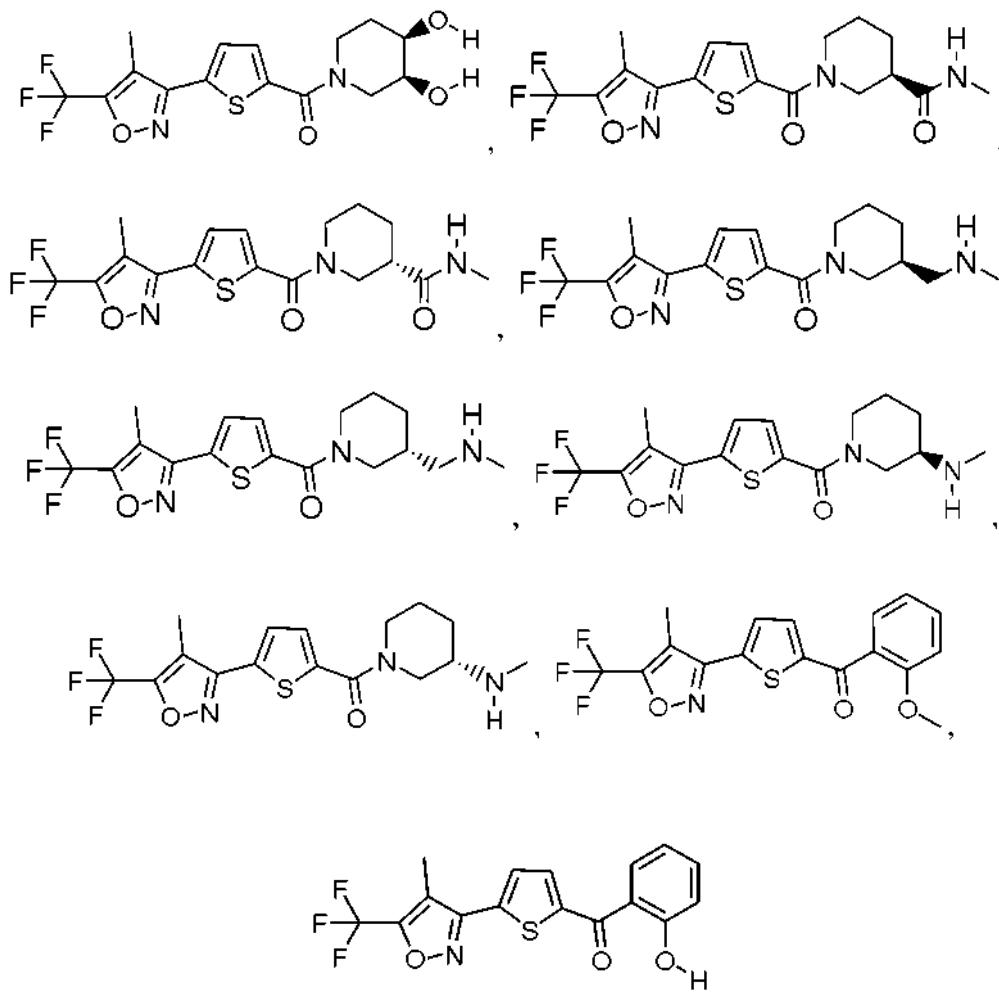












y

- 5 La capacidad de un compuesto de modular el comportamiento cognitivo puede evaluarse usando el siguiente ensayo para medir la memoria después de un condicionamiento de miedo contextual.

Ensayo de memoria contextual: Condicionamiento de miedo

- La memoria contextual es una forma de condicionamiento de miedo pavloviano en que un ratón intacto se coloca en una cámara (contexto) novedosa que contiene distintas señales visuales, olfativas y táctiles. Después de un par de minutos de aclimatación, el ratón recibe una breve descarga eléctrica leve en su pata. Desde esta experiencia negativa, el ratón recordará durante meses que la cámara es peligrosa. Cuando se coloca de nuevo en el mismo contexto en un momento posterior después del entrenamiento, la respuesta natural del ratón al peligro es "quedarse inmóvil," quedarse petrificado durante muchos segundos. Esto es similar a lo que sucede a los seres humanos cuando experimentan miedo. El porcentaje de tiempo durante un periodo de observación que el ratón emplea en estar inmóvil representa una medida cuantitativa (valor de memoria) de esta memoria del contexto.
- 15 El condicionamiento contextual se ha usado ampliamente para investigar los sustratos neurales que median el aprendizaje motivado por el miedo (Phillips, R. G., LeDoux, J. E., Behav Neurosci, 1992, 106, 274-285; Kim, J. J., y col., Behav Neurosci, 1993, 107, 1093-1098; Bourchouladze, R., y col., Learn Mem, 1998, 5, 365-374; y Bourchouladze, R. y col., Cell, 1994, 79, 59-68). El condicionamiento contextual también se ha usado para estudiar el impacto de diversas mutaciones en la memoria dependiente del hipocampo (Bourchouladze, R., y col., Learn Mem, 1998, 5, 365-374; Bourchouladze, R., y col., Cell, 1994, 79, 59-68; Silva, A. J., y col., Curr Biol, 1996, 6, 1509-1518; Kogan J. L. y col., Curr Biol, 1997, 7, 1-11; Abel, T., y col., Cell, 1997, 88, 615-626; y Giese K.P., y col., Science, 1998, 279, 870-873); y la cepa y las diferencias de fondo genético en ratones (Logue, S. F., y col., Behav Neurosci, 1997, 111, 104-113; y Nguyen, P. V., y col., Learn Mem, 2000, 7, 170-179). Como la memoria estable puede activarse con una sesión de entrenamiento de unos pocos minutos, el condicionamiento contextual ha sido especialmente útil para estudiar la biología de los procesos temporalmente distintos de la memoria de corto y largo plazo (Kim, J. J., y col., Behav Neurosci, 1993, 107, 1093-1098; Bourchouladze, R., y col., Learn Mem, 1998, 5, 365-374; Bourchouladze, R., y col., Cell, 1994, 79, 59-68; y Abel, T., y col., Cell, 1997, 88, 615-626). Por tanto, el condicionamiento contextual es un excelente modelo para evaluar la función de diversos compuestos de fármacos novedosos en la memoria dependiente del hipocampo.

Se usaron ratones macho C57BL/6 adultos-jóvenes (10-12 semanas de edad) y ratas macho Sprague Dawley de 250-300 g (Taconic, NY). Los ratones se alojaron por grupos (5 ratones) en jaulas de laboratorio convencionales mientras que las ratas se alojaron en parejas y se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12:12. Los experimentos se realizaron siempre durante la fase iluminada del ciclo. Con la excepción de los tiempos de ensayo,

5 los ratones tenían acceso libre al alimento y el agua. Los experimentos se realizaron de acuerdo con la Garantía de Bienestar Animal n.º A3280-01 y los animales se mantuvieron de acuerdo con el Acta de Bienestar de los animales y la Guía del Departamento de Salud y Servicios Humanos.

Para evaluar la memoria contextual, se usó una tarea de condicionamiento de miedo contextual modificada originalmente desarrollada para la evaluación de la memoria en ratones con silenciamiento de CREB (Bourtchouladze, R., y col., Cell, 1994, 79, 59-68). En el día del entrenamiento, el ratón se colocó en la cámara de condicionamiento (Med Associates, Inc., VA) durante 2 minutos antes de la aparición del estímulo no condicionado (US), 0,5 mA, de 2 s de descarga en la pata. El US se repitió dos veces con un intervalo entre ensayos de 1 min entre las descargas. El entrenamiento se realizó por un paquete de software automatizado (Med Associates, Inc., VA). Después del último ensayo de entrenamiento, los ratones se dejaron en la cámara de condicionamiento durante otros 30 s y después se colocaron de nuevo en sus jaulas de residencia. A las 24 horas después del entrenamiento, el ratón se colocó en la misma cámara de entrenamiento y se evaluó la memoria contextual valorando el comportamiento de inmovilización ("inmovilización" sirve como valor de memoria). La inmovilización se definió como la ausencia completa de movimiento en intervalos de 5 segundos (Kim, J. J., y col., Behav Neurosci, 1993, 107, 1093-1098; Phillips, R. G., LeDoux, J. E., Behav Neurosci, 1992, 106, 274-285; Bourtchouladze, R., y col., Learn Mem, 1998, 5, 365-374; Bourtchouladze, R., y col., Cell, 1994, 79, 59-68; y Abel, T., y col., Cell, 1997, 88, 615-626).

10 15 20 25 30

El tiempo de ensayo total duró 3 minutos. Después de cada sujeto experimental, el aparato experimental se limpió minuciosamente con etanol al 75 %, agua, se secó y se ventiló durante unos pocos minutos.

Todos los experimentos se diseñaron y realizaron de un modo equilibrado, lo que significa que (i) para cada condición experimental (por ejemplo, un efecto a dosis específica) se usó un número igual de ratones experimentales y de control; y (ii) cada condición experimental se replicó 2-3 veces independientes, y se añadieron días de réplica para generar una cantidad final de sujetos. Se grabó el tránscurso de cada experimento. En cada experimento, el experimentador era inconsciente (desconocedor) del tratamiento de los sujetos durante el entrenamiento y el ensayo. Los datos se analizaron por ensayo *t* para datos independientes de Student usando un paquete de software (Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc). Todos los valores en el texto y las figuras se expresan como la media ± ETM.

35 Los compuestos se disolvieron en DMSO al 1 %/PBS y se administraron por vía intraperitoneal (I.P.) en un volumen de 8 ml/kg 20 min antes del entrenamiento. Los animales de control recibieron vehículo en solitario (DMSO al 1 %/PBS). Para la administración oral, los compuestos se disolvieron en DMSO al 30 %/CMC al 70 %. Por consiguiente, los animales de control recibieron DMSO al 30 %/CMC al 70 %. Para cada procedimiento de entrenamiento e inyección del fármaco, se usó un grupo experimental virgen de animales.

La capacidad de un compuesto de modular el comportamiento cognitivo también puede evaluarse usando el siguiente ensayo de reconocimiento de objetos.

#### Ensayo de reconocimiento de objetos

40 45 50 55 60

El reconocimiento de objetos es una tarea etiológicamente relevante para roedores, que no resulta del refuerzo negativo (descarga en la pata). Esta tarea depende de la curiosidad natural de los roedores por explorar objetos novedosos en sus entornos más que los familiares. Obviamente, para un objeto que es "familiar," el animal debe haberlo atendido antes y recordar esa experiencia. Por tanto, los animales con mejor memoria atenderán y explorarán un nuevo objeto más que un objeto familiar para ellos. Durante el ensayo, al animal se le presenta el objeto de entrenamiento y un segundo objeto novedoso. El recuerdo del objeto de entrenamiento lo hace familiar para el animal y entonces emplea más tiempo explorando el nuevo objeto novedoso en lugar del familiar (Bourtchouladze, R., y col., Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100, 10518-10522). Recientes estudios de neuroimágenes en seres humanos demostraron que la memoria en el reconocimiento de objetos depende de la corteza prefrontal (PFC) (Deibert, y col., Neurology, 1999, 52, 1413-1417). Coherentes con estos hallazgos, las ratas con lesiones en la PFC muestran peor memoria de trabajo cuando se requiere que discriminen entre objetos familiares y novedosos (Mitchell, J.B., Laiacona, J., Behav Brain Res, 1998, 97, 107-113). Otros estudios en monos y roedores sugieren que el hipocampo es importante para el reconocimiento de objetos novedosos (Teng, E., y col., J. Neurosci, 2000, 20, 3853-3863; y Mumby, D. G., Brain Res, 2001, 127, 159-181). Por tanto, el reconocimiento de objetos proporciona un excelente modelo de comportamiento para evaluar los efectos de compuesto de fármaco sobre la tarea cognitiva asociada con la función del hipocampo y la corteza.

65 Antes del inicio del entrenamiento, los animales se manipularon durante 3-5 minutos durante 5 días. El entrenamiento y el ensayo se realizaron de forma idéntica para ratones y ratas con la excepción de las dimensiones del aparato de entrenamiento (para ratones: una caja de plexiglás de L=48 cm; W=38 cm y H=20 cm; para ratas: una caja de plexiglás de L=70 cm; W=60 cm y H=35 cm). El día antes del entrenamiento, un animal individual se colocó en un aparato de entrenamiento localizado en una habitación con poca luz y se le permitió habituarse al entorno durante 15 minutos (véase también Pittenger, C., y col., Neuron, 2002, 34, 447-462; y Bourtchouladze, R., y col.,

Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100, 10518-10522). El entrenamiento se inició 24 h después de la habituación. Un animal se colocó de nuevo en la caja de entrenamiento, que contenía dos objetos idénticos (por ejemplo, un objeto pequeño con forma de cono) y se le permitió explorar estos objetos. Los objetos se colocaron en el área central de la caja y se contraequilibró la posición espacial de los objetos (lado izquierdo-derecho) entre los sujetos. Los animales 5 se entrenaron durante 15 minutos. Para ensayar la retención de memoria, los animales se observaron durante 10 minutos 24 horas después del entrenamiento. Se presentó a un roedor dos objetos, uno de los cuales se usó durante el entrenamiento y, por tanto, era "familiar" y el otro de los cuales era novedoso (por ejemplo, un pequeño objeto con forma de pirámide). Para asegurar que las dianas de discriminación no diferían en el olor, después de cada sujeto 10 experimental, se limpió minuciosamente el aparato y los objetos con etanol al 90 %, se secaron y se ventilaron durante unos pocos minutos.

Los experimentos se grabaron en vídeo mediante un sistema de videocámara suspendida. Los tipos después se revisaron por un observador desconocedor y se determinaron los siguientes parámetros de comportamiento: tiempo de exploración de cada objeto; el tiempo total de exploración de los objetos; número de aproximaciones a los objetos; y tiempo (latencia) hasta la primera aproximación a un objeto. El índice de discriminación - valor de memoria 15 - se determinó como se describe previamente (Ennaceur, A., Aggleton, J.P., Behav Brain Res, 1997, 88, 181-193; y Bourtchouladze, R., y col., Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100, 10518-10522). Estos datos se analizaron por ensayo *t* para datos independientes de Student usando un paquete de software (Statview 5.0.1; SAS Institute, Inc.).

Los compuestos evaluados en el ensayo de inhibición de MAO pueden ensayarse en el ensayo de reconocimiento de objetos para mostrar mejora de la función cognitiva en el individuo animal.

20 Los siguientes Ejemplos ilustran procedimientos que son generalmente útiles para preparar compuestos de la invención.

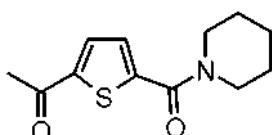
**Protocolo de CL:** Observado, 254 nm. Sistema de disolventes, acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico) y agua (0,1 % de ácido fórmico). Columna, XTerra MS C-18, 3,5 µM (2,1 x 50 mm), temperatura de horno de 30 °C. Tiempo de ejecución, 10 min. Caudal 0,3 ml/min. El sustrato se disuelve en acetonitrilo y se diluye a un volumen igual con agua para inyección.

#### Procedimiento de entrada:

Tiempo (min)	% de acetonitrilo (0,1 % de ácido fórmico)	% de agua (0,1 % de ácido fórmico)
0	10	90
5	90	10
7	90	10
7,5	10	90
10	10	90

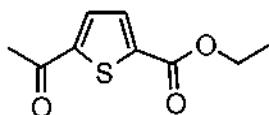
#### Ejemplos preparativos

##### Ejemplo preparativo 1

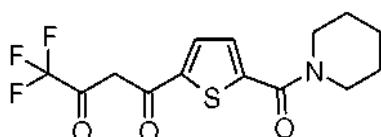


30 1-[5-(Piperidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-etanona

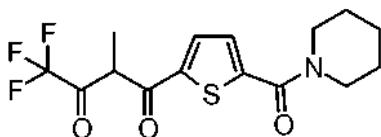
Una solución de ácido 5-acetiltiofeno-2-carboxílico (34,0 g, 200 mmol) en tolueno (800 ml) se trató con DMF (500 µl), seguido de cloruro de oxalilo (22,3 ml, 260 mmol) y se dejó en agitación 3 h, tiempo después del cual la reacción se evaporó al vacío para proporcionar el cloruro de ácido intermedio. Despues, el cloruro de ácido intermedio se disolvió en THF (500 ml) y se trató con una solución en THF (100 ml) de trietilamina (30,7 ml, 220 mmol) y piperidina (20,7 ml, 210 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 3 h, después se evaporó a aproximadamente ¼ del volumen y se repartió entre EtOAc (150 ml) y una solución 1 N de HCl (100 ml). Despues, la porción orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), seguido de una solución de salmuera (100 ml), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un producto en forma de un sólido de color amarillo, que se trituró y se filtró con la ayuda de hexanos para proporcionar el producto en forma de un sólido (43,2 g, 91 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,63-1,71 (m, 6 H), 2,57 (s, 3 H), 3,62 (s a, 4 H), 7,24 (d, J = 4,0, 1 H), 7,60 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 24,7, 26,3 (a), 27,1, 44,5 (a), 48,0 (a), 128,8, 131,6, 144,7, 145,5, 162,7, 190,8. CL/EM 4,92 min, [M+1]<sup>+</sup> 238.

**Ejemplo Preparativo 2***Éster etílico del ácido 5-acetiltiofeno-2-carboxílico*

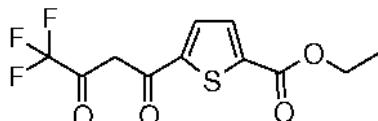
- 5 Una solución de ácido 5-acetiltiofeno-2-carboxílico (17,0 g, 100 mmol) en etanol (500 ml) se trató con una solución concentrada de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml) y se calentó a reflujo durante 3 días, tiempo después del cual la reacción se evaporó a aproximadamente ¼ del volumen y se repartió entre EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). Después, la porción orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml), seguido de una solución de salmuera (100 ml), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo claro (25,0 g, 84 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,39 (t, J = 7,0, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 4,38 (c, J = 7,3, 2 H), 7,64 (d, J = 4,0, 1 H), 7,76 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 14,3, 27,1, 61,9, 131,8, 133,3, 140,3, 148, 161,7, 190,9. CL/EM 5,47 min, [M+1]<sup>+</sup> 199.
- 10

**Ejemplo Preparativo 3***4,4,4-Trifluoro-1-[5-(piperidin-1-carbonil)-thiophen-2-yl]-butano-1,3-diona*

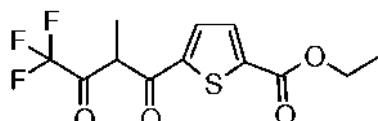
- 15 Una suspensión de metóxido sódico (8,78, 162,5 mmol) en tolueno (300 ml) se trató con trifluoroacetato de etilo y se dejó en agitación a 30 °C durante 30 min, tiempo después del cual se añadió en porciones 1-[5-(Piperidin-1-carbonil)-thiophen-2-yl]-etanona sólida (Ejemplo preparativo 1, 11,87 g, 50 mmol). La reacción se calentó a 40 °C durante 3 h y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h más. Después, la reacción se enfrió a 0-5 °C y se filtró con la ayuda de tolueno frío. Después, los sólidos filtrados se repartieron entre EtOAc (300 ml) y una solución acuosa al 5 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 ml) y la fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución de salmuera (2 x 50 ml), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido de color pardo claro (15,26 g, 91 %). Una mezcla de isómeros de aprox. 2:1 se observó en los espectros de RMN del producto. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,65-1,71 (m, 6 H), 3,63 (s a, 4 H), 7,06 (s, 1 H), 5,38 (s a, enol menor, 1 H), 6,45 (s, isómero principal, 1 H), 7,25 (d, isómero menor, J = 3,8, 1 H), 7,28 (d, isómero principal, J = 4,1, 1 H), 7,71 (d, isómero menor, J = 4,1, 1 H), 7,74 (d, isómero principal, J = 3,8, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -87,3 (isómero menor), -76,2 (isómero principal). CL/EM 5,05 min, [M+1+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 352.
- 20
- 25

**Ejemplo Preparativo 4***4,4,4-Trifluoro-2-methyl-1-[5-(piperidin-1-carbonil)-thiophen-2-yl]-butano-1,3-diona*

- 30 Una suspensión de hidruro sódico al 60 % (440 mg, 11 mmol) en DMF (15 ml) a 0-5 °C se trató en porciones con 4,4,4-trifluoro-1-[5-(piperidin-1-carbonil)-thiophen-2-yl]-butano-1,3-diona (Ejemplo preparativo 3, 3,34 g, 10 mmol) y se dejó en agitación hasta que hubo cesado todo el desprendimiento de hidrógeno. Después, la mezcla de reacción se trató con yodometano (1,25 ml, 20 mmol) y se calentó a 60 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre EtOAc (25 ml) y una solución acuosa al 5 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50 ml) y la fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución de salmuera (2 x 25 ml), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un producto en forma de un aceite de color pardo claro. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (50 %) como eluyente para proporcionar un producto en forma de un aceite (2,70 g, 78 %). Una mezcla de isómeros de aproximadamente 1:1 se observó en los espectros de RMN del producto. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,40 (d, isómero, J = 7,0, 3 H), 1,58 (d, isómero, J = 7,0, 3 H), 1,65-1,71 (m, 6 H), 3,63 (s a, 4 H), 3,83 (c, isómero, J = 7,0, 1 H), 4,78 (c, isómero, J = 6,7, 1 H), 5,06 (s, isómero, 1 H), 5,67 (s, isómero, 1 H), 7,27 (d, isómero, J = 4,0, 1 H), 7,29 (d, isómero, J = 4,0, 1 H), 7,71 (d, isómero, J = 4,0, 1 H), 7,74 (d, isómero, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -83,7 (isómero), -77,6 (isómero). CL/EM 5,05 min, [M+1+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 366.
- 35
- 40

**Ejemplo Preparativo 5***Éster etílico del ácido 5-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butiril)-tiofeno-2-carboxílico*

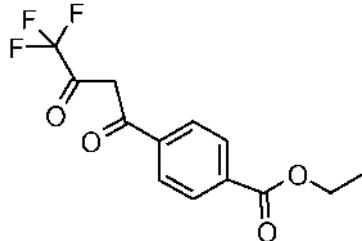
Se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-Acetyl-tiofeno-2-carboxílico como se describe en el Ejemplo preparativo 3. Se sustituyó metóxido sódico por etóxido sódico. El producto no se sometió a cromatografía, pero se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (11,5 g, 78 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,41 (t, J = 7,0, 3 H), 4,41 (c, J = 7,0, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 7,0, 1 H), 7,81 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 14,4, 62,3, 93,8, 117,5 (c, J = 281), 132,0, 133,7, 141,5, 143,7, 161,4, 174,0 (c, J = 37), 181,4. RMN <sup>19</sup>F -76,4. CL/EM 5,44 min, [M+1]<sup>+</sup> 295, [M+1+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 313.

**Ejemplo Preparativo 6**

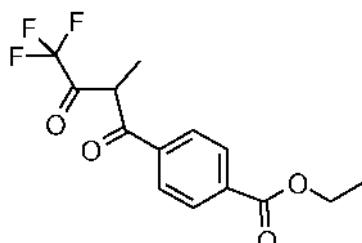
10

*Éster etílico del ácido 5-(4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxo-butiril)-tiofeno-2-carboxílico*

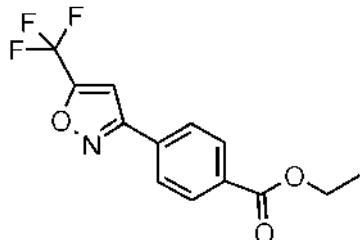
Se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butiril)-tiofeno-2-carboxílico como se describe en el Ejemplo preparativo 4. El producto no se sometió a cromatografía, pero se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (12,2 g, 113 %) y se usó según estaba. CL/EM 5,81 min, [M+1+ H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 327.

15 **Ejemplo Preparativo 7***Éster etílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butiril)-benzoico*

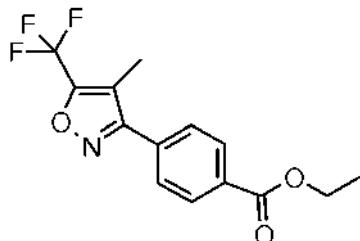
Se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-acetyl-benzoico como se describe en el Ejemplo preparativo 3. Se sustituyó metóxido sódico por etóxido sódico. El producto no se sometió a cromatografía, pero se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (10,4 g, 90 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,43 (t, J = 7,0, 3 H), 4,43 (c, J = 7,3, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 8,8, 2 H), 8,40 (d, J = 8,4, 2 H). RMN <sup>19</sup>F -77,1. CL/EM 5,51 min, [M+1]<sup>+</sup> 289, [M+1+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 307.

**Ejemplo Preparativo 8***Éster etílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxo-butiril)-benzoico*

25 Se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butiril)-benzoico como se describe en el Ejemplo preparativo 4. Se sustituyó metóxido sódico por etóxido sódico. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (15 %) para proporcionar un aceite de color cobre (1,14 g, 38 %). CL/EM 5,94 min, [M+1]<sup>+</sup> 303, [M+1+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 321.

**Ejemplo Preparativo 9****Éster etílico del ácido 4-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico**

Una solución de éster etílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-3-oxo-butiril)-benzoico (Ejemplo preparativo 7, 2,88 g, 10 mmol) en ácido acético glacial (2,5 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (833 mg, 12 mmol) y se calentó a 80-90 °C durante 16 h tiempo después del cual la reacción se enfrió y los sólidos resultantes se filtraron con la ayuda de agua para proporcionar el intermedio de 5-hidroxi-4,5,-dihidro-isoxazol (2,25 g, 74 %). Después, el intermedio (2,2 g, 7,25 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml) y se calentó a reflujo durante 3 días. Después, la reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (20 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (1,30 g, 63 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,41 (t, J = 7,5, 3 H), 4,41 (c, J = 7,0, 2 H), 7,06 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,8, 2 H), 8,15 (d, J = 8,8, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 14,5, 61,7, 103,8, 118,0 (c, J = 270), 127,1, 130,6, 131,5, 132,8, -150 cuadruplete no resuelto por el ruido de fondo, 162,0, 166,0. RMN <sup>19</sup>F -63,6. CL/EM 7,15 min, [M+1]<sup>+</sup> 286.

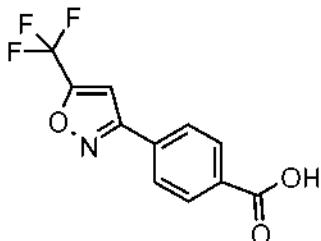
**Ejemplo Preparativo 10**

15

**Éster etílico del ácido 4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico**

Una solución de éster etílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxo-butiril)-benzoico

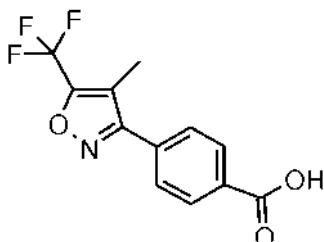
(927 mg, 3,07 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (256 mg, 3,68 mmol) y se calentó a 80-90 °C durante 48 h, tiempo después del cual la reacción se evaporó al vacío. Después, el material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (5 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro (840 mg, 91 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,43 (t, J = 7,0, 3 H), 2,29 (c, J = 3 H), 4,43 (c, J = 7,0, 2 H), 7,72 (d, J = 8,8, 2 H), 8,19 (d, J = 8,3, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 7,7, 14,5, 61,6, 115,0, 118,9 (c, J = 271), 128,5, 130,3, 132,1, 132,3, -150 cuadruplete no resuelto por el ruido de fondo, 163,0, 166,0. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 7,28 min, [M+1]<sup>+</sup> 300.

25 **Ejemplo Preparativo 11****Ácido 4-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico**

Una solución de éster etílico del ácido 4-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico (Ejemplo preparativo 9, 2,25 g, 7,86 mmol) en THF (20 ml) se trató con una solución acuosa (5 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (660 mg, 15,72 mmol) y se dejó en agitación durante 16 h. Después, la reacción se evaporó a un pequeño volumen y se trató con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (25 ml) y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (1,48 g, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,06 (s, 4 H), 8,13 (s, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 106,5, 118,0 (c, J = 270), 127,9, 130,8, 131,2, 132,4, -150 cuadruplete no

resuelto por el ruido de fondo, 133,8, 162,8, 167,3. RMN <sup>19</sup>F -63,6. CL/EM 6,04 min, [M+1]<sup>+</sup> 258.

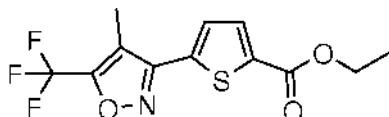
**Ejemplo Preparativo 12**



Ácido 4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico

- 5 Se preparó a partir de éster etílico del ácido 4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico como se describe en el Ejemplo preparativo 11 para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (3,7 g, 98 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,25 (s, 3 H), 7,81 (d, J = 7,9, 2 H), 8,10 (d, J = 8,2, 2 H), 13,26 (s, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,8, 116,9, 119,3 (c, J = 270), 129,3, 130,6, 131,6, 133,2, 153,6 (c, J = 39), 163,6, 167,4. RMN <sup>19</sup>F -62,3. CL/EM 6,14 min, [M+1]<sup>+</sup> 272.

**Ejemplo Preparativo 13**

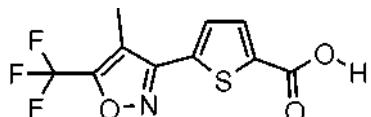


10

Éster etílico del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico

- Se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-(4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxo-butiril)-tiofeno-2-carboxílico en bruto como se describe en el Ejemplo preparativo 10. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (25 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (7,4 g, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,41 (t, J = 7,0, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 4,43 (c, J = 7,5, 2 H), 7,51 (d, J = 4,0, 1 H), 7,83 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 14,5, 61,9, 114,8, 118,7 (c, J = 271), 128,4, 133,6, 134,7, 136,6, 155,4 (c, J = 41), 157,9, 161,8. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 7,26 min, [M+1]<sup>+</sup> 306.

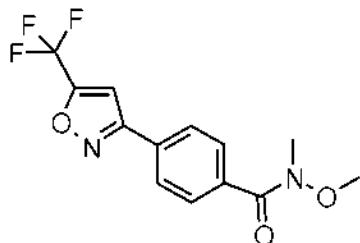
**Ejemplo Preparativo 14**



20 Ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico

- Se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico como se describe en el Ejemplo preparativo 11 para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (6,15 g, 94 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,33 (s, 3 H), 7,64-7,66 (m, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 8,0, 116,6, 119,1 (c, J = 271), 129,3, 130,7, 131,8, 132,4, 142,7, 153,8 (c, J = 40), 158,8, 163,6. RMN <sup>19</sup>F -62,3. CL/EM 6,02 min, [M+1]<sup>+</sup> 278.

25 Ejemplo Preparativo 15



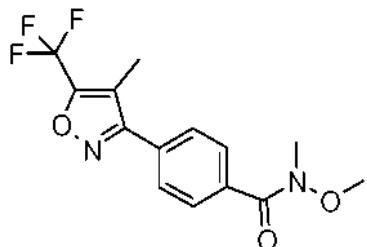
N-Metoxi-N-metil-4-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzamida

- Una solución de ácido 4-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico (Ejemplo preparativo 11, 1,024 g, 4,0 mmol) en diclorometano (14 ml) a 0-5 °C se trató con DMF (2 ml), seguido de DMAP (50 mg), clorhidrato de hidroxilamina (468 mg, 4,8 mmol), trietilamina (458 µl, 4,8 mmol) y DCC (990 mg, 4,8 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura

30

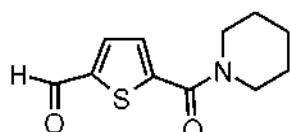
ambiente y se agitó durante 16 h, después se evaporó al vacío. Después, el material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (40 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (890 mg, 74 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 3,40 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 7,06 (s, 3), 7,82 (d, J = 8,3, 2 H), 7,88 (d, J = 8,8, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 33,7, 61,4, 103,7, 118,0 (c, J = 460), 127,1, 129,3, 129,4, 136,6, 159,7 (c, J = 42), 162,2, 169,0. RMN <sup>19</sup>F -64,6. CL/EM 6,01 min, [M+1]<sup>+</sup> 301.

5

**Ejemplo Preparativo 16***N-Metoxi-N-metil-4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzamida*

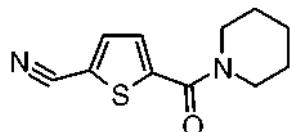
10 Se preparó a partir de ácido 4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico como se describe en el Ejemplo preparativo 15. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (30 después 40 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (1,41 g, 75 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,26 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 7,65 (d, J = 7,9, 2 H), 7,80 (d, J = 7,9, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 7,7, 33,7, 61,4, 117,1, 117,9 (c, J = 428), 128,2, 129,0, 130,0, 136,1, 155 (c obs.), 163,1, 169,1. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 6,27 min, [M+1]<sup>+</sup> 315.

15

**Ejemplo Preparativo 17***5-(Piperidin-1-carbonil)-tiofeno-2-carbaldehído*

Una solución de ácido 5-formiltiofenocáboxílico (9,0 g, 57,6 mmol) en tolueno (100 ml) se trató con DMF (100 µl), seguido de cloruro de oxalilo (9,9 ml, 115 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se evaporó al vacío. Después, el cloruro de ácido en bruto se disolvió en THF (100 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con una solución en THF (50 ml) que contenía trietilamina (10 ml, 72 mmol) y piperidina (6,3 ml, 63,4 mmol). La reacción se puso en un frigorífico a 5 °C durante 16 h y después se trató con una solución 1 N de HCl (200 ml) y EtOAc (200 ml). Despues, la porción orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml), seguido de una solución de salmuera (100 ml), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite (12,87 g, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,64-1,71 (m, 6 H), 3,62 (s a, 4 H), 7,31 (d, J = 4,0, 1 H), 7,71 (d, J = 3,5, 1 H), 9,94 (s, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 24,6, 26,3 (a), 44,2 (a), 49,0 (a), 128,8, 135,4, 144,8, 146,1, 162,5, 183,3. CL/EM 4,78 min, [M+1]<sup>+</sup> 224.

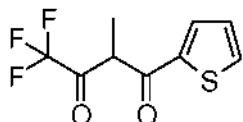
25

**Ejemplo Preparativo 18**

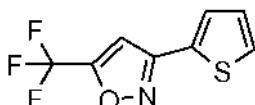
30

*5-(Piperidin-1-carbonil)-tiofeno-2-carbonitrilo*

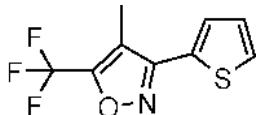
Una solución de 5-(piperidin-1-carbonil)-tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo preparativo 17, 2,23 g, 10 mmol) en EtOH (50 ml) se trató con piridina (971 µl, 12 mmol, 1,2 equiv.), seguido de clorhidrato de hidroxilamina (833 mg, 12 mmol, 1,2 equiv.) y se calentó a reflujo durante 2 h, después se evaporó al vacío. Después, la oxima intermedia en bruto se disolvió en anhídrido acético y se calentó a 145 °C durante 16 h, después se evaporó al vacío a un pequeño volumen, que se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (200 ml). Despues, la fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (30 después 50 %) como eluyente para proporcionar producto en forma de un sólido teñido de amarillo (1,43 g, 65 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,65-1,76 (m, 6 H), 3,64 (s a, 4 H), 7,23 (d, J = 4,0, 1 H), 7,56 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 24,5, 26,2, 44,3 (a), 48,5 (a), 111,9, 113,7, 128,0, 137,0, 144,7, 161,3. CL/EM 5,09 min, [M+1]<sup>+</sup> 221.

**Ejemplo Preparativo 19***4,4,4-Trifluoro-2-metil-1-tiofen-2-il-butano-1,3-diona*

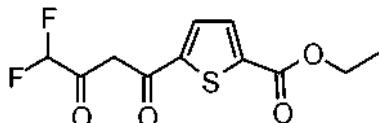
- 5 Se preparó a partir de 2-tenoiltrifluoroacetona como se describe en el Ejemplo preparativo 4. El producto no se sometió a cromatografía, pero se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (13,6 g, 115 %) y se usó según estaba. CL/EM 4,99 min, [M+1+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 255.

**Ejemplo Preparativo 20***3-Tiofen-2-il-5-trifluorometil-isoxazol*

- 10 Se preparó a partir de 2-tenoiltrifluoroacetona como se describe en el Ejemplo preparativo 9. El producto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (5 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (2,57 g, 59 %). Intermedio: CL/EM 5,23 min, [M+1+ H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 255. Producto: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 6,93 (s, 1 H), 7,14 (dd, J = 3,5 y 4,8, 1 H), 7,47-7,52 (m, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 103,7, 118,0 (c, J = 271), 128,2, 128,9, 129,1, 158,0, 159,3 (c, J = 43). RMN <sup>19</sup>F -64,7. CL/EM 6,62 min, [M+1]<sup>+</sup> 220.

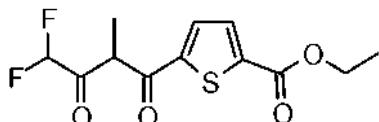
**Ejemplo Preparativo 21***4-Metil-3-tiofen-2-il-5-trifluorometil-isoxazol*

- 20 Se preparó a partir de 4,4,4-trifluoro-2-metil-1-tiofen-2-il-butano-1,3-diona en bruto como se describe en el Ejemplo preparativo 10. El producto no se sometió a cromatografía, pero se obtuvo en forma de un sólido incoloro después de filtración con la ayuda de agua (3,05 g, 65 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,35 (s, 3 H), 7,16-7,19 (m, 1 H), 7,49-7,52 (m, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 114,6, 118,9 (c, J = 271), 128,1, 128,6, 128,7, 154,9 (c, J = 40), 158,5. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 6,79 min, [M+1]<sup>+</sup> 234.

**Ejemplo Preparativo 22**

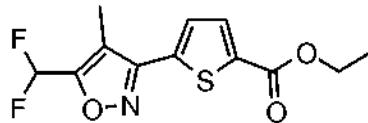
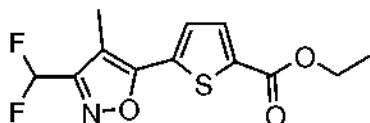
- 25 *Éster etílico del ácido 5-(4,4-difluoro-3-oxo-butiril)-tiofeno-2-carboxílico*

Se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-acetil-tiofeno-2-carboxílico y difluoroacetato de etilo por el procedimiento descrito en el Ejemplo preparativo 3. Se sustituyó metóxido sódico por etóxido sódico. El producto se obtuvo en forma de un aceite en bruto (5,4 g, 85 %). Una mezcla de isómeros de aprox. 5:1 se observó en los espectros de RMN del producto. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,41 (t, J = 7,0, 3 H), 3,63 (c, J = 7,0, 2 H), 5,98 (t, isómero menor, J = 53,2, 1 H), 6,05 (t, isómero principal, J = 54,0, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 4,0, 1 H), 7,80 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -127,8 (isómero menor, J = 53,5), -127,1 (isómero principal, J = 55,5). CL/EM 5,18 min, [M+1]<sup>+</sup> 277.

**Ejemplo Preparativo 23***Éster etílico del ácido 5-(4,4-difluoro-2-metil-3-oxo-butiril)-tiofeno-2-carboxílico*

Se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-(4,4-difluoro-3-oxo-butiril)-tiofeno-2-carboxílico por el procedimiento descrito en el Ejemplo preparativo 4 para proporcionar producto en forma de un aceite en bruto (5,5 g, 108 %). CL/EM 5,37 min, [M+1]<sup>+</sup> 291.

#### Ejemplo preparativo 24 y 25



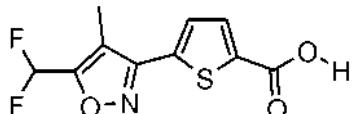
Éster etílico del ácido 5-(3-difluorometil-4-metil-isoxazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico y éster etílico del ácido 5-(5-difluorometil-4-metilisoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico

10 Se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-(4,4-difluoro-2-metil-3-oxo-butiril)-tiofeno-2-carboxílico por el procedimiento descrito en el Ejemplo preparativo 10. El material en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (10 %) como eluyente y las fracciones puras se aislaron para proporcionar productos en forma de sólidos incoloros. Material con Fr alto (Fr = 0,40, 440 mg, 9 %), material con Fr bajo (Fr = 0,24, 1,1 g, 22 %), así como una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros (1,5 g, 30 %).

15 Producto con Fr mayor: éster etílico del ácido 5-(3-difluorometil-4-metil-isoxazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico: RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,41 (t, J = 7,0, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 4,38 (c, J = 7,0, 2 H), 6,80 (t, J = 53,2, 1 H), 7,51 (d, J = 4,4, 1 H), 7,82 (d, J = 4,4, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,7, 14,5, 61,9, 109,5, 110,3 (t, J = 236), 127,5, 133,7, 134,1, 136,3, 158,7 (t, J = 29), 161,9. RMN <sup>19</sup>F -118,2 (J = 53,5). CL/EM 6,60 min, [M+1]<sup>+</sup> 288.

20 Producto de Fr menor: éster etílico del ácido 5-(5-difluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,41 (t, J = 7,0, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 4,39 (c, J = 7,0, 2 H), 6,81 (t, J = 52,7, 1 H), 7,50 (d, J = 4,0, 1 H), 7,82 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,7, 14,5, 61,8, 108,1 (t, J = 238), 113,5, 128,4, 133,6, 135,4, 136,2, 157,7, 159,8 (t, J = 29), 161,9. RMN <sup>19</sup>F -118,2 (J = 53,5). CL/EM 6,85 min, [M+1]<sup>+</sup> 288.

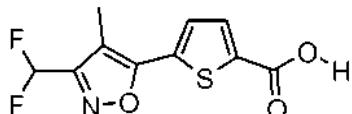
#### Ejemplo Preparativo 26



Ácido 5-(5-difluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico

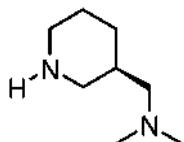
25 Una solución de éster etílico del ácido 5-(5-difluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo preparativo 25, 1,0 g, 3,48 mmol) en THF (20 ml) se trató con una solución acuosa (5 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (292 mg, 6,96 mmol) y se dejó en agitación durante 20 h. Después, la reacción se evaporó a un pequeño volumen y se trató con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico a un pH de ~ 2 y los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (900 mg, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 2,29 (s, 3 H), 7,44 (t, J = 51,9, 1 H), 7,66 (d, J = 2,6, 1 H), 7,78 (d, J = 2,6, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,7, 108,1 (t, J = 236), 115,0, 130,3, 134,3, 134,5, 137,4, 157,8, 159,6 (t, J = 26), 163,1. RMN <sup>19</sup>F -118,8 (J = 51,5). CL/EM 5,41 min, [M+1]<sup>+</sup> 260.

#### Ejemplo Preparativo 27

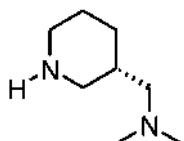


Ácido 5-(3-difluorometil-4-metil-isoxazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico

35 Se preparó a partir de éster etílico del ácido 5-(3-difluorometil-4-metil-isoxazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico por el procedimiento descrito en el Ejemplo preparativo 26 para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (355 mg, 99 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 2,27 (s, 3 H), 7,33 (t, J = 51,9, 1 H), 7,67 (d, J = 4,0, 1 H), 7,80 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -118,8 (J = 51,5). CL/EM 5,90 min, [M+1]<sup>+</sup> 260.

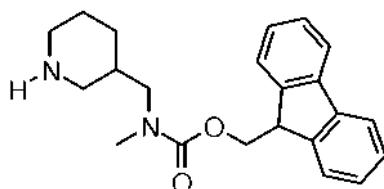
**Ejemplo Preparativo 28***Dimetil-(R)-1-piperidin-3-ilmetil-amina, diclorhidrato*

Una solución de (S)-1-Boc-3-(aminometil)piperidina (429 mg, 2,0 mmol, CAS [140645-24-5], CHN Technologies, Woburn MA, Estados Unidos) en diclorometano (10 ml) se trató con una solución acuosa al 37 % de formaldehído (551  $\mu$ l, 20,0 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (4,23 g, 20,0 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h, después se inactivó con diclorometano (10 ml) y una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml). La porción orgánica se lavó adicionalmente con una solución de salmuera (10 ml), después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite. CL/EM 1,10 min,  $[\text{M}+1]^+$  243. El intermedio metilado se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4,-dioxano (5 ml) y se agitó durante 2 h, tiempo después del cual el producto había precipitado de la solución. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se filtró con la ayuda de éter etílico. Los sólidos resultantes se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (290 mg, 67 % global). CL/EM 0,60 min,  $[\text{M}+1]^+$  143.

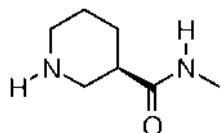
**Ejemplo Preparativo 29**

*Dimetil-(S)-1-piperidin-3-ilmetil-amina, diclorhidrato*

Se preparó a partir de (R)-1-Boc-3-(aminometil)piperidina (429 mg, 2,0 mmol, CAS [140645-23-4], CHN Technologies, Woburn MA, Estados Unidos) de la misma manera que el isómero R descrito en el Ejemplo preparativo 28. Sólido incoloro (306 mg, 71 % global). CL/EM 0,60 min,  $[\text{M}+1]^+$  143.

**Ejemplo Preparativo 30***9H-Fluoren-9-ilmetil éster del ácido metil-piperidin-3-ilmetil-carbámico, clorhidrato*

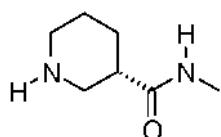
Una solución de cloruro de 9-fluorenilmetoxicarbonilo (259 mg, 1,0 mmol) en THF (3 ml), a 0-5 °C, se trató con una solución en THF (2 ml) que contenía 1-Boc-3-metilaminopiperidina (214 mg, 1,0 mmol, CAS [392331-89-4], CHN Technologies, Woburn MA, Estados Unidos) y diisopropiletilamina (174  $\mu$ l, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h, después se puso en un frigorífico a 0-5 °C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó al vacío, se repartió entre EtOAc (10 ml) y una solución acuosa 1 N de HCl (10 ml) y la porción orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), seguido de una solución de salmuera (10 ml). Después, la porción orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite en bruto. El aceite se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (40 %) para proporcionar el intermedio protegido con Fmoc/Boc en forma de una espuma incolora (409 mg, 94 %). Después, el intermedio se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4,-dioxano (5 ml), se agitó durante 2 h, después se evaporó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro. CL/EM 4,42 min,  $[\text{M}+1]^+$  337.

**Ejemplo Preparativo 31**

*(3R)-N-metilpiperidin-3-carboxamida*

Una solución de ácido D-Cbz-Nipecótico (1-bencil éster del ácido (R)-piperidin-1,3,-dicarboxílico) (1,32 g, 5,0 mmol) en tolueno (25 ml) se trató con DMF (20 µl), seguido de cloruro de oxalilo (646 µl, 7,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se evaporó hasta un aceite. Después, el cloruro de ácido en bruto se disolvió en THF (20 ml),

- 5 se enfrió a 0-5 °C y se trató con una solución 2 M en THF de metilamina (7,5 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se dejó calentar a temperatura ambiente y se evaporó al vacío para proporcionar sólidos, que se filtraron con la ayuda de agua para proporcionar el intermedio protegido con Cbz en forma de un sólido incoloro (1,2 5 g, 91 %). CL/EM 5,05 min, [M+1]<sup>+</sup> 277. El intermedio protegido con Cbz (1,0 g, 3,62 mmol) se disolvió en EtOH (50 ml), se trató con un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (contenido de agua del 50 %) (750 mg) y se hidrogenó en una atmósfera de 0,41-0,48 MPa de hidrógeno durante 5 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite, se evaporó al vacío y se redissolvió en EtOH (10 ml), que se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon para retirar el catalizador residual. La evaporación de la solución proporcionó el producto en bruto en forma de un sólido pegajoso (581 mg, 113 %). CL/EM 0,68 min, [M+1]<sup>+</sup> 143.

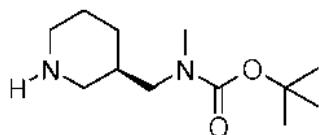
**Ejemplo Preparativo 32**

15

*(3S)-N-metilpiperidin-3-carboxamida*

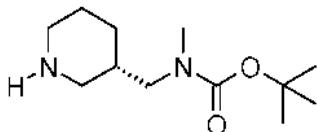
Se preparó a partir de ácido L-Cbz-Nipecótico de la misma manera que el isómero D/(R) descrito en el Ejemplo preparativo 31. Intermedio protegido con Cbz en forma de un sólido incoloro (1,22 g, 88 %). CL/EM 4,96 min, [M+1]<sup>+</sup> 277. La evaporación de la mezcla proporcionó el producto en bruto en forma de un sólido pegajoso (571 mg, 111 %).

20

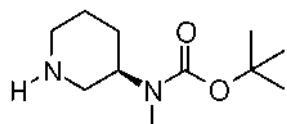
**Ejemplo Preparativo 33***Metil[(3R)-piperidin-3-il]metilcarbamato de terc-butilo*

Una solución de (3R)-N-metilpiperidin-3-carboxamida (Ejemplo preparativo 31, 430 mg, 3,0 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se trató con trietilamina (836 µl, 6,0 mmol), seguido de bromuro de bencilo (449 µl, 3,75 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24 h, después se repartió entre EtOAc (20 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). La porción orgánica se lavó con una porción adicional de solución de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de una solución de salmuera (10 ml), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el intermedio N-bencilado en forma de un sólido ceroso (459 mg, 66 %). Después, el intermedio (450 mg, 1,94 mmol)

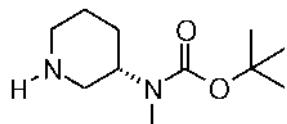
- 25 se disolvió en THF (20 ml) y se trató con una solución 1 M en THF de hidruro de litio y aluminio (2,9 ml, 2,91 mmol), seguido de calentamiento a 60 °C durante 8 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó secuencialmente con agua (0,5 ml), una solución 1 M de NaOH (1 ml) y MgSO<sub>4</sub> sólido. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min, seguido de filtración con la ayuda de THF. La evaporación del filtrado al vacío proporcionó el intermedio de amina N-bencilada en forma de un líquido transparente (403 mg, 95 %). CL/EM 0,66 min, [M+1]<sup>+</sup> 219. Después, el intermedio de amina (400 mg, 1,83 mmol) se disolvió en THF (10 ml) y se trató con trietilamina (510 µl, 3,66 mmol), seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (600 mg, 1,83 mmol) y se dejó en agitación durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). La porción orgánica se lavó con una porción adicional de solución de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de una solución de salmuera (10 ml), después se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un aceite, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (30 %), después MeOH/EtOAc (10 %) como eluyente, para proporcionar el producto protegido con N-BOC N-bencilado en forma de un aceite incoloro (442 mg, 76 %). CL/EM 4,42 min, [M+1]<sup>+</sup> 319. El intermedio protegido diferencialmente (440 mg, 1,38 mmol) se disolvió en EtOH (50 ml), se trató con hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman, 500 mg) y se hidrogenó en una atmósfera de 0,41-0,48 MPa de hidrógeno durante 8 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite, se evaporó al vacío y se redissolvió en EtOH (10 ml), que se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon para retirar el catalizador residual. La evaporación de la mezcla proporcionó un producto en bruto en forma de un aceite incoloro y transparente (298 mg, 94 %, 45 % global). CL/EM 3,71 min, [M+1]<sup>+</sup> 229.

**Ejemplo Preparativo 34***Metil[(3S)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo*

Se preparó a partir de (3S)-N-metilpiperidin-3-carboxamida (Ejemplo preparativo 32) de la misma manera que el isómero (3R) descrito en el Ejemplo preparativo 33. El producto obtenido en forma de un aceite incoloro (340 mg, 51 % global). CL/EM 1,76 min, [M+1]<sup>+</sup> 229.

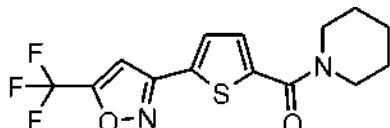
**Ejemplo Preparativo 35***Metil[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo*

- 10 Una solución de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidina (2,0 g, 10,0 mmol) en THF (25 ml), a 0-5 °C, se trató con trietilamina (1,67 ml, 12,0 mmol), seguido de cloroformiato de bencilo (1,55 ml, 11,0 mmol) y se dejó en agitación a esa temperatura durante 24 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío a ~ 1/4 del volumen y se repartió entre EtOAc (20 ml) y una solución 1 M de HCl (20 ml). Después, la porción orgánica se lavó secuencialmente con otra porción de HCl 1 M (10 ml), una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y una solución de salmuera (10 ml). Después, la porción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el intermedio protegido con N-Cbz en forma de un sólido incoloro (3,2 g, 96 %). CL/EM 6,58 min, [M+1]<sup>+</sup> 335. Después, el intermedio diferencialmente protegido (1,67 g, 5,0 mmol) se disolvió en DMF (20 ml) a 0-5 °C y se trató con una suspensión al 60 % de hidruro sódico (240 mg, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 min después se enfrió de nuevo y se añadió yodometano (374 µl, 6,0 mmol). Después de 2 h, y de calentar a temperatura ambiente, se añadió una cantidad adicional (40 µl, 1,0 mmol) de yodometano y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó al vacío a ~ 1/4 del volumen y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Después, la porción orgánica se lavó con una solución de salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar un residuo, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (20 % después 30 %) para proporcionar el intermedio N-metilado en forma de un aceite incoloro (1,59 g, 93 %). CL/EM 6,92 min, [M+1]<sup>+</sup> 349. El intermedio N-metilado (1,56 g, 4,48 mmol) se disolvió en EtOH (50 ml), se trató con paladio al 10 % sobre carbono (250 mg) y se hidrogenó en una atmósfera de 0,41-0,48 MPa de hidrógeno durante 6 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite, se evaporó al vacío y se redisolvió en EtOH (5 ml), que se filtró a través de un filtro de jeringa de nailon para retirar el catalizador residual. La evaporación de la mezcla proporcionó el producto en bruto en forma de un aceite incoloro transparente. El rendimiento del producto se trató como cuantitativo para la última etapa y se usó como reactivo en una reacción adicional (Ejemplo 93). CL/EM 1,49 min, [M+1]<sup>+</sup> 215.

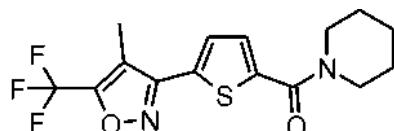
**Ejemplo Preparativo 36***Metil[(3S)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo*

- 35 Se preparó a partir de (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidina a la misma escala y de la misma manera que el isómero (3R) descrito en el Ejemplo preparativo 35. Los rendimientos fueron 96 % y 93 % para las primeras dos etapas. El rendimiento del producto se trató como cuantitativo para la última etapa y se usó como reactivo en una reacción adicional (Ejemplo 94). CL/EM 1,30 min, [M+1]<sup>+</sup> 215.

**Preparaciones de Compuestos**

**Ejemplo 1***Piperidin-1-il-[5-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona*

Una solución de 4,4,4-trifluoro-1-[5-(piperidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-butano-1,3-diona (Ejemplo preparativo 3, 333 mg, 1 mmol) en ácido acético glacial (2,5 ml) se trató con clorhidrato de hidroxilamina (73 mg, 1,05 mol) y se calentó a 80-90 °C durante 24 h, tiempo después del cual, la reacción se evaporó y se filtró con la ayuda de EtOAc al 30 %/hexanos para proporcionar el intermedio de 5-hidroxi-4,5-dihidro-isoxazol (225 mg). Después, el intermedio se disolvió en ácido trifluoroacético (2,5 ml) y se calentó a reflujo durante 3 días. Después, la reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (30 después 50 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (105 mg, 32 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,65-1,73 (m, 6 H), 3,66-3,69 (m, 4 H), 6,95 (s, 1 H), 7,28 (d, J = 4,0, 1 H), 7,44 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 24,7, 26,4, 47,0 (a), 103,7, 110,0, 114,3 (c, J = 267), 128,0, 129,0, 131,0, 140,9, 155,1 (c, J = 40), 157,5, 162,5. RMN <sup>19</sup>F -64,6. CL/EM 6,63 min, [M+1]<sup>+</sup> 331.

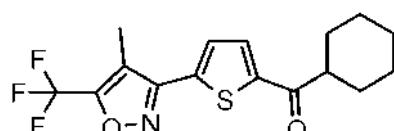
**Ejemplo 2***[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona*

## Procedimiento A

Se preparó a partir de 4,4,4-trifluoro-2-metil-1-[5-(piperidin-1-carbonil)-tiofen-2-il]-butano-1,3-diona como se describe en el Ejemplo 1. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (40 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (90 mg, 26 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,62-1,68 (m, 6 H), 2,33 (d, J = 1,3, 3 H), 3,64-3,67 (m, 4 H), 7,28 (d, J = 4,0, 1 H), 7,41 (d, J = 3,5, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 24,7, 26,3, 46,0 (a), 114,7, 118,8 (c, J = 271), 128,0, 129,0, 131,0, 140,3, 155,1 (c, J = 40), 158,0, 162,3. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 7,92 min, [M+1]<sup>+</sup> 344.

## Procedimiento B

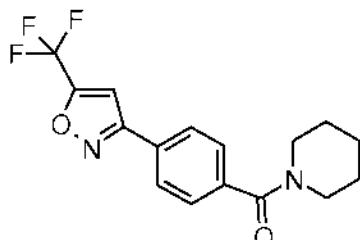
Una solución de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo preparativo 14, 139 mg, 0,5 mmol) en tolueno (5 ml) se trató con DMF (~ 5 µl), seguido de cloruro de oxalilo (85 µl, 1,0 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente y 1 h a 40 °C. Después, la reacción se concentró al vacío para proporcionar un cloruro de ácido en bruto, que se disolvió en THF (5 ml) y se trató con una solución en THF (2 ml) de trietilamina (84 µl, 0,6 mmol) y piperidina (54 µl, 0,55 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 2 h y se concentró a aproximadamente ¼ del volumen y se repartió entre EtOAc (10 ml) y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (10 ml). Después, la porción orgánica se lavó con una segunda porción de solución 1 N de ácido clorhídrico, seguido de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (10 ml). Después, la solución orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto que no requirió purificación adicional.

**Ejemplo 3***Ciclohexil-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona*

Una solución de 4-metil-3-tiofen-2-il-5-trifluorometil-isoxazol (Ejemplo preparativo 21,468 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con FeCl<sub>3</sub> (324 mg, 2,0 mmol), seguido de cloruro de ciclohexilcarbonilo (268 µl, 0,5 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 20 horas, seguido de evaporación y reparto entre EtOAc (25 ml) y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (25 ml). Después, la porción orgánica se lavó con una segunda porción de solución 1 N de ácido clorhídrico y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para

proporcionar un producto en bruto. Después, el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (3 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (240 mg, 35 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,24-1,76 (m, 6 H), 1,84-1,94 (m, 4 H), 2,37 (d, J = 1,3, 3 H), 3,05-3,15 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 4,0, 1 H), 7,74 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 25,9, 26,0, 29,7, 47,8, 114,8, 118,7 (c, J = 271), 129,1, 131,6, 135,5, 146,0, 155,4 (c, J = 41), 158,0, 196,8. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 7,92 min, [M+1]<sup>+</sup> 344.

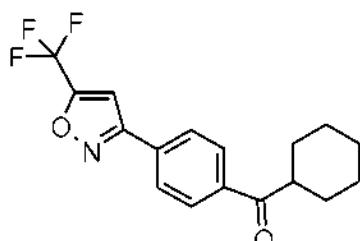
5

**Ejemplo 4***Piperidin-1-il-[4-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-il)-fenil]-metanona*

Una solución de ácido 4-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico (Ejemplo preparativo 11, 256 mg, 1,0 mmol) en tolueno (10 ml) se trató con DMF (~ 5 µl), seguido de cloruro de oxalilo (112 µl, 1,3 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 3 h, después se concentró al vacío para proporcionar un cloruro de ácido en bruto, que se disolvió en THF (5 ml) y se trató con una solución en THF (2 ml) de trietilamina (174 µl, 1,25 mmol) y piperidina (109 µl, 1,1 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 3 h y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se filtró con la ayuda de agua y los sólidos se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (295 mg, 91 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,55-1,70 (m, 6 H), 3,35 (s a, 2 H), 3,73 (s a, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 8,3, 2 H), 7,86 (d, J = 7,9, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 24,7, 25,8, 26,8, 43,4, 49,0, 103,7, 118,0 (c, J = 270), 127,3, 127,9, 128,4, 139,2, 162,2, 169,4. RMN <sup>19</sup>F -64,6. CL/EM 6,49 min, [M+1]<sup>+</sup> 325.

10

15

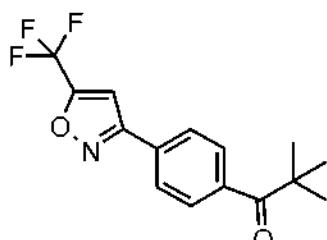
**Ejemplo 5**

*Ciclohexil-[4-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-il)-fenil]-metanona*

Una solución de N-Metoxi-N-metil-4-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzamida (Ejemplo preparativo 15, 300 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se trató con una solución 1 N en THF de bromuro de ciclohexilmagnesio (4 ml, 4 mmol) y se agitó durante 2 h, después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml). Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (5 después 10 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (81 mg, 25 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,26-1,58 (m, 5 H), 1,74-1,94 (m, 5 H), 3,23-3,32 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,3, 2 H), 7,87 (d, J = 8,3, 2 H). RMN <sup>19</sup>F -64,6. CL/EM 7,79 min, [M+1]<sup>+</sup> 324.

20

25

**Ejemplo 6**

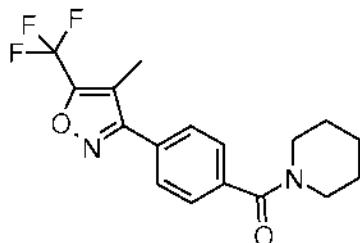
30

*2,2-Dimetil-1-[4-(5-trifluoromethyl-isoxazol-3-il)-fenil]-propan-1-ona*

Se preparó a partir de N-Metoxi-N-metil-4-(5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzamida y una solución 1,7 N en THF de bromuro de terc-butilmagnesio como se describe en el Ejemplo 5. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de

sílice con EtOAc/hexanos (5 después 10 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (21 mg, 7 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,37 (s, 9 H), 7,05 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,4, 2 H), 7,87 (d, J = 7,9, 2 H). RMN <sup>19</sup>F -64,6. CL/EM 7,28 min, [M+1]<sup>+</sup> 298.

**Ejemplo 7**

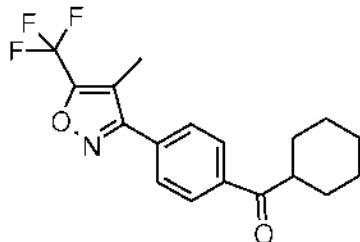


5

[4-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-fenil]-piperidin-1-il-metanona

Se preparó a partir de ácido 4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzoico como se describe en el Ejemplo 4. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (20 después 25 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (136 mg, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,49-1,64 (m, 6 H), 2,21 (d, J = 1,8, 3 H), 3,31 (s a, 2 H), 3,67 (s a, 2 H), 7,47 (d, J = 7,9, 2 H), 7,60 (d, J = 7,9, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 7,6, 24,7, 25,8, 26,7, 43,3, 48,9, 115,0, 118,9 (c, J = 271), 127,6, 128,7, 128,8, 138,6, 154,8 (c, J = 40), 163,2, 169,4. RMN <sup>19</sup>F -63,3. CL/EM 6,65 min, [M+1]<sup>+</sup> 339.

**Ejemplo 8**

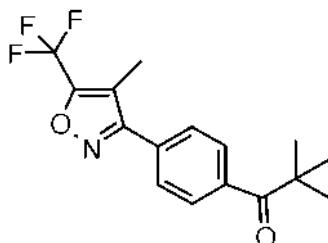


15

Cyclohexil-[4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-fenil]-metanona

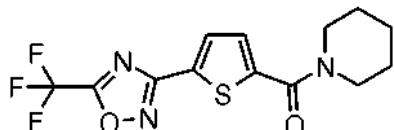
Se preparó a partir de N-metoxi-N-metil-4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzamida como se describe en el Ejemplo 5. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (5 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (130 mg, 19 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,23-1,56 (m, 5 H), 1,71-1,91 (m, 5 H), 2,27 (d, J = 0,9, 3 H), 3,22-3,30 (m, 1 H), 7,71 (d, J = 7,9, 2 H), 8,04 (d, J = 8,3, 2 H). RMN <sup>19</sup>F -63,3. CL/EM 7,88 min, [M+1]<sup>+</sup> 338.

**Ejemplo 9**

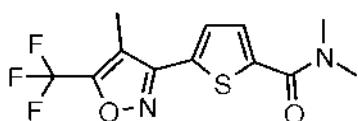


2,2-Dimetil-1-[4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-fenil]-propan-1-ona

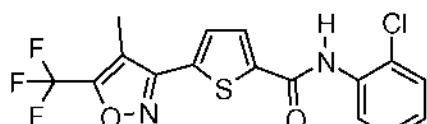
Se preparó a partir de N-metoxi-N-metil-4-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-benzamida y bromuro de terc-butilmagnesio como se describe en el Ejemplo 5. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (5 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (53 mg, 9 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,37 (s, 9 H), 2,29 (d, J = 1,3, 3 H), 7,68 (d, J = 7,9, 2 H), 7,81 (d, J = 8,3, 2 H). RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 7,42 min, [M+1]<sup>+</sup> 312.

**Ejemplo 10***Piperidin-1-il-[5-(5-trifluorometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona*

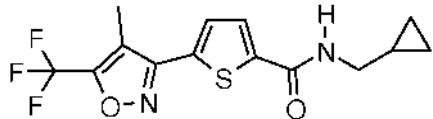
Una solución de 5-(piperidin-1-carbonil)-tiofeno-2-carbonitrilo (Ejemplo preparativo 18, 1,27 g, 5,77 mmol) en EtOH/agua (20 ml/4 ml) se trató con acetato sódico (638 mg, 6,92 mmol), seguido de clorhidrato de hidroxilamina (481 mg, 6,92 mmol) y la mezcla resultante calentó a reflujo durante 2 h y después se evaporó al vacío. Los sólidos resultantes se filtraron con la ayuda de agua y se secó al aire para dar 1,25 g (86 %) de la amidoxima intermedia. La amidoxima intermedia (1,15 g, 4,54 mmol) se disolvió en tolueno (30 ml), se trató con anhídrido trifluoroacético (1,89 ml, 13,62 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, después se evaporó al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (20 después 40 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (953 mg, 63 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,66-1,73 (m, 6 H), 3,66-3,70 (m, 4 H), 7,32 (d, J = 4,0, 1 H), 7,80 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 24,6, 26,3, 45,5 (a), 48,3 (a), 116,0 (c, J = 274), 128,2, 129,2, 130,7, 142,5, 162,4, 165,0, 166,1 (c, J = 45). RMN <sup>19</sup>F -65,8. CL/EM 6,50 min, [M+1]<sup>+</sup> 332.

**Ejemplo 11***Dimetilamida del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico*

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de dimetilamina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, utilizando un equivalente adicional de trietilamina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, después se trituró y se filtró con la ayuda de agua para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (110 mg, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,37 (s, 3 H), 3,22 (s a, 6 H), 7,41 (d, J = 4,0, 1 H), 7,47 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 37,0 (a), 39,8 (a), 114,7, 118,8 (c, J = 271), 128,0, 129,7, 131,6, 140,9, 155,7 (c, J = 41), 158,0, 163,7. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 6,03 min, [M+1]<sup>+</sup> 305.

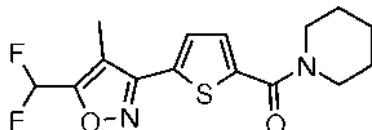
**Ejemplo 12***(2-Cloro-fenil)-amida del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico*

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 2-cloroanilina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. Despues, el sólido en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (10 después 15 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (42 mg, 43 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,39 (d, J = 1,3, 3 H), 7,10 (td, J = 7,9, 1,3, 1 H), 7,33 (td, J = 7,9, 1,3, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,3, 1,8, 1 H), 7,56 (d, J = 4,0, 1 H), 7,69 (d, J = 4,0, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,46 (dd, J = 1,3, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 8,0, 114,8, 118,7 (c, J = 271), 123,2, 125,4, 128,2, 129,0, 129,3, 134,0, 134,3, 141,7, 155,5 (c, J = 40), 157,8, 159,0. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 7,19 min, [M+1]<sup>+</sup> 387.

**Ejemplo 13***Ciclopropilmetil-amida del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico*

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y ciclopropilmetilamina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. Despues, el sólido en bruto se trituró con una solución de EtOAc al 25 %/hexanos (3 x 1 ml) y se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (110 mg, 67 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 0,27-0,32 (m, 2 H), 0,55-0,61 (m, 2 H), 1,03-1,12 (m, 1 H), 2,37 (d, J = 0,9, 3 H), 3,31 (d, J = 5,7, 1 H), 3,33 (d, J = 5,7, 1 H), 6,23 (s a, 1 H), 7,50 (d, J = 4,0, 1 H), 7,56 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 6,5 min, [M+1]<sup>+</sup> 331.

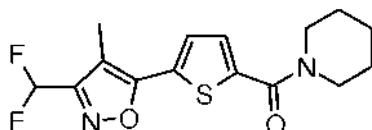
5

**Ejemplo 14**

10 [5-(5-Difluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(5-difluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo preparativo 26) y piperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (30 después 40 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (54 mg, 66 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,65-1,72 (6, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,67-3,70 (m, 4 H), 6,80 (t, J = 53,2, 1 H), 7,30 (d, J = 4,0, 1 H), 7,43 (d, J = 3,5, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,7, 24,7, 26,3, ~46 (a), 39,8 (a), 108,1 (t, J = 238), 113,5, 127,6, 128,9, 131,6, 140,1, 157,8, 159,5 (c, J = 29), 162,7. RMN <sup>19</sup>F -118,2 (J = 53,5). CL/EM 6,18 min, [M+1]<sup>+</sup> 327.

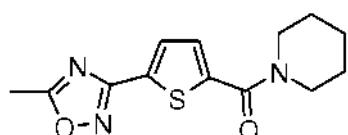
15

**Ejemplo 15**

20 [5-(3-Difluorometil-4-metil-isoxazol-5-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(3-difluorometil-4-metil-isoxazol-5-il)-tiofeno-2-carboxílico (Ejemplo preparativo 27) y piperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (30 después 40 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (110 mg, 72 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,66-1,72 (6, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,67-3,71 (m, 4 H), 6,79 (t, J = 53,2, 1 H), 7,31 (d, J = 4,0, 1 H), 7,45 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,7, 24,7, 26,3, ~46 (a), 39,8 (a), 108,7, 110,3 (t, J = 236), 126,8, 128,8, 130,6, 140,6, 158,6 (c, J = 30), 162,1, 162,5. RMN <sup>19</sup>F -117,4 (J = 53,5). CL/EM 6,36 min, [M+1]<sup>+</sup> 327.

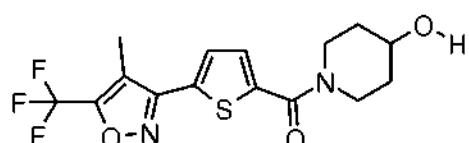
25

**Ejemplo 16**

30 [5-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-tiofen-2-il]-piperidin-1-il-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico (CAS [133380-64-0]) como se describe en el Ejemplo 4. El producto se obtuvo en forma de un sólido incoloro (80 mg, 77 %). RMN <sup>1</sup>H 1,60 (m a, 6 H), 2,59 (s, 3 H), 3,61 (m a, 4 H), 7,22 (d, J = 4,0, 1 H), 7,61 (d, J = 3,5, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 12,5, 24,7, 26,3, 46,5 (a), 128,7, 129,1, 130,6, 141,0, 162,7, 164,2, 177,0. CL/EM 5,51 min, [M+1]<sup>+</sup> 278.

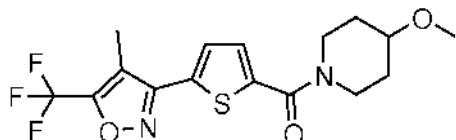
35

**Ejemplo 17**

(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 4-hidroxipiperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (141 mg, 78 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,58-1,69 (m, 2 H), 1,93-2,00 (m, 2 H), 2,26 (s a, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 3,44-3,52 (m, 2 H), 4,00-4,12 (m, 3 H), 5 7,33 (d, J = 4,0, 1 H), 7,46 (d, J = 3,5, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 34,4, 42 (a), 66,9, 114,8, 118,7 (c, J = 271), 128,0, 129,2, 131,2, 140,1, 155,2 (c, J = 40), 158,1, 162,8. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 5,71 min, [M+1]<sup>+</sup> 361.

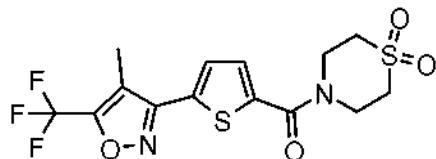
#### Ejemplo 18



10 (4-Metoxy-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 4-metoxipiperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (151 mg, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,64-1,72 (m, 2 H), 1,86-1,93 (m, 2 H), 2,33 (d, J = 1,3, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,47-3,58 (m, 3 H), 3,87-3,95 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 3,5, 1 H), 7,42 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 30,9, 42 (a), 56,1, 75,2, 114,7, 118,7 (c, J = 271), 15 128,0, 129,1, 131,1, 140,3, 155,2 (c, J = 40), 158,0, 162,7. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 6,31 min, [M+1]<sup>+</sup> 375.

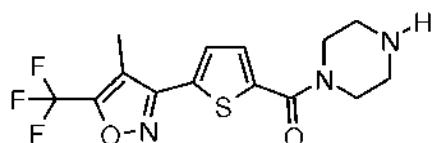
#### Ejemplo 19



20 (1,1-Dioxo-1lambda~6~-tiomorfolin-4-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona

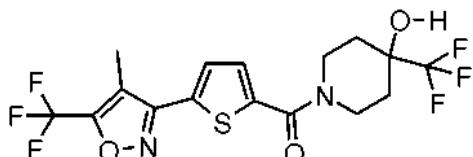
Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 1,1-diÓxido de tiomofolina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (157 mg, 80 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 2,34 (d, J = 1,7, 3 H), 3,27 (m obs., 4 H), 4,00 (m, 4 H), 7,58 (d, J = 3,5, 1 H), 7,68 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C (incompleta, carbonos acoplados a F oscurecidos por ruido de fondo debido a una pobre solubilidad) 8,0, ~44 (a), 51,5, 116,6, 128,0, 130,0, 130,8, 139,6, 158,5, 162,7. RMN <sup>19</sup>F -62,2. CL/EM 5,80 min, [M+1]<sup>+</sup> 395.

#### Ejemplo 20



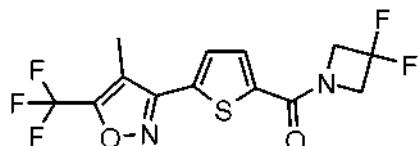
30 [5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-piperazin-1-il-metanona, clorhidrato

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y N-Boc-piperazina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. Después, el sólido se secó al aire, después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (50 %) como eluyente para proporcionar el producto protegido con N-Boc intermedio en forma de un sólido incoloro (165 mg, 74 %). El intermedio protegido con Boc se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se agitó durante 12 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó a aproximadamente ½ del volumen y se diluyó con éter etílico (20 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (131 mg, 69 % global). RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) 2,16 (s, 3 H), 3,22 (m, 4 H), 3,87 (m, 4 H), 7,34 (d, J = 4,0, 1 H), 7,42 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -63,6. CL/EM 4,34 min, [M+1]<sup>+</sup> 346.

**Ejemplo 21**

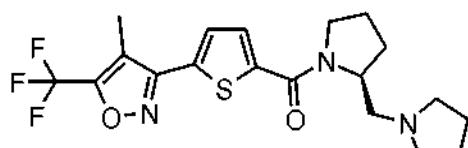
(4-Hidroxi-4-trifluorometil-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 4-hidroxi-4-trifluorometil-piperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperidina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire y después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (50 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (53 mg, 49 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 1,70-1,72 (m, 4 H), 2,34 (d, J = 1,8, 3 H), 3,24 (a, 2 H), 4,19 (a, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 4,0, 1 H), 7,65 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F - 83,5, -63,1. CL/EM 6,40 min, [M+1]<sup>+</sup> 429.

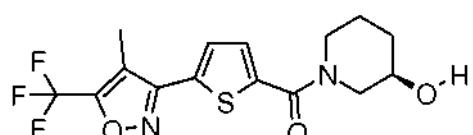
**Ejemplo 22**

(3,3-Difluoro-azetidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina (que contenía 1,1 equiv. adicionales para neutralizar la sal clorhidrato de azetadínilo) y derivado de azetidina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire y después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (25 después 50 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (43 mg, 49 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,37 (s, 3 H), 4,68 (a, 4 H), 4,19 (a, 2 H), 7,53 (s, 2 H). RMN <sup>19</sup>F - 100,6, -63,1. CL/EM 6,42 min, [M+1]<sup>+</sup> 353.

**Ejemplo 23**

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y (S)-(+)1-(2-pirrolidinilmetil)-pirrolidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperidina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de agua para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo pálido (88 mg, 85 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,76 (m, 4 H), 1,96-2,10 (m, 4 H), 2,37 (d, J = 1,3, 3 H), 2,56-2,64 (m, 6 H), 3,80 (m, 2 H), 4,48 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 4,0, 1 H), 7,57 (a, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 4,66 min, [M+1]<sup>+</sup> 414.

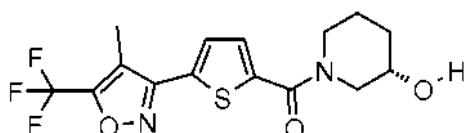
**Ejemplo 24**

((R)-3-Hidroxi-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de (R)-(+) hidroxipiperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina (que contenía un 1,1 equiv.

- 5 adicional para neutralizar la sal clorhidrato de piperidinilo) y derivado de piperidina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite y se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta un aceite. Después, el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (50 después 75 después 100 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (41 mg, 45 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,56-1,62 (m, 1 H), 1,62-1,80 (m, 1 H), 1,83-2,10 (m, 2 H), 2,36 (d, J = 1,3, 3 H), 2,86 (a, 1 H), 3,50-3,76 (m, 4 H), 3,82-3,98 (m, 2 H), 7,39 (d a, J = 4,0, 1 H), 7,44 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 22,6, 32,5, ~48 (a), ~52 (a), 66,2, 114,7, 118,7 (c, J = 271), 128,0, 129,6, 131,3, 140,1, 155,2 (c, J = 40), 157,9, 163,5. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 5,65 min, [M+1]<sup>+</sup> 361.

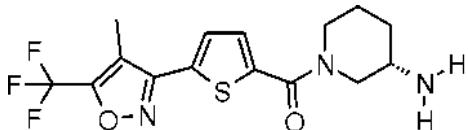
#### Ejemplo 25



((S)-3-Hidroxi-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

- 15 Se preparó de la misma manera que el isómero R. Sólido incoloro (27 mg, 30 %). CL/EM 5,68 min, [M+1]<sup>+</sup> 361.

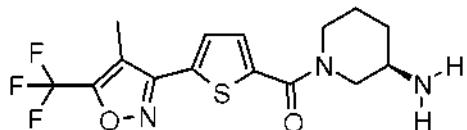
#### Ejemplo 26



((S)-3-Amino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato

- 20 Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y N-Boc-3-(S)-aminopiperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire, después se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (50 después 75 %) como eluyente para proporcionar el producto protegido con N-Boc intermedio en forma de un sólido incoloro (87 mg, 76 %). El intermedio protegido con Boc se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y se agitó durante 12 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó a aproximadamente ½ del volumen y se diluyó con éter etílico (20 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (70 mg, 71 % global). RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) 1,36 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 1,90 (s, 3 H), 1,96 (m, 1 H), 3,08 (m, 3 H), 3,21 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 4,18 (d a, J = 11,4, 1 H), 7,06 (d a, 1 H), 7,09 (d a, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -64,6. CL/EM 4,40 min, [M+1]<sup>+</sup> 360.

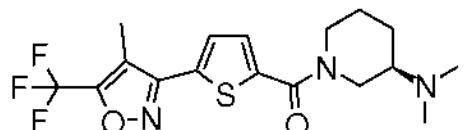
25 30 Ejemplo 27



((R)-3-Amino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato

Preparado de la misma manera que el isómero S. Sólido incoloro (15 mg, 20 % global). CL/EM 4,49 min, [M+1]<sup>+</sup> 360.

#### Ejemplo 28

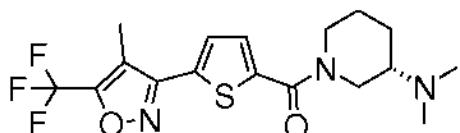


((R)-3-Dimetilamino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

35

Una suspensión de ((R)-3-amino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato (Ejemplo 26, 40 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con una solución acuosa al 37 % de formaldehído (14  $\mu$ l, 0,5 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (128 mg, 0,6 mmol) y se dejó en agitación durante 24 h. Despues, la reacción se interrumpió vertiendo en una mezcla de diclorometano (5 ml) y una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en forma de un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo (34 mg, 87 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,46-1,60 (m, 2 H), 1,83-1,90 (m, 1 H), 2,02-2,12 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,34 (d,  $J$  = 1,3, 3 H), 2,80-3,00 (m, 2 H), 4,28 (s a, 1 H), 4,50 (s a, 1 H), 7,31 (d,  $J$  = 4,0, 1 H), 7,43 (d,  $J$  = 4,0, 1 H). RMN  $^{13}\text{C}$  7,9, 24,9, 42,4, ~48 (a), 61,5, 115,0, 118,8 (c,  $J$  = 271), 128,0, 129,0, 131,2, 140,4 (c,  $J$  = 41), 158,0, 162,8. RMN  $^{19}\text{F}$  -63,1. CL/EM 4,51 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

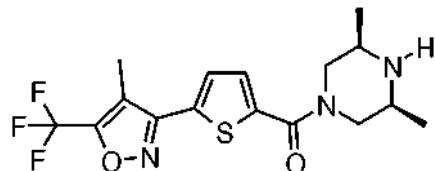
#### Ejemplo 29



((S)-3-Dimetilamino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó de la misma manera que el isómero R. Sólido incoloro (32 mg, 83 %). CL/EM 4,34 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

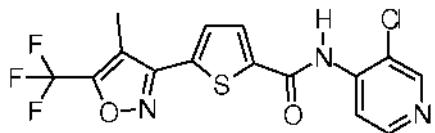
#### Ejemplo 30



(3,5-Dimetil-piperazin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

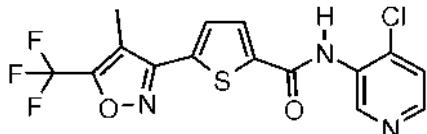
Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 2,6-cis-dimetilpiperazina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperazina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite y se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó para dar un sólido incoloro (79 mg, 85 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,03 (d,  $J$  = 4,8, 6 H), 1,72-2,20 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,58 (a, 1 H), 2,78-2,90 (m, 2 H), 4,25 (a, 2 H), 7,24-7,26 (m, 1 H), 7,37-7,39 (m, 1 H). RMN  $^{13}\text{C}$  7,9, 19,4, ~50 (a osc.), 51,3, 114,7, 118,7 (c,  $J$  = 271), 128,0, 129,3, 131,2, 140,2, 155,1 (c,  $J$  = 40), 157,9, 162,4. RMN  $^{19}\text{F}$  -63,2. CL/EM 4,43 min, [M+1]<sup>+</sup> 374.

#### Ejemplo 31



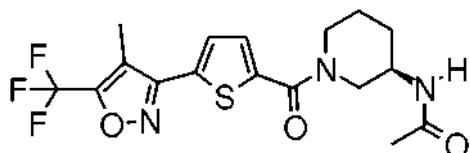
(3-Cloro-piridin-4-il)-amida del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 4-amino-3-cloropiridina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piridina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , seguido de agua para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (80 mg, 83 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,40 (s, 3 H), 7,59 (d,  $J$  = 4,0, 1 H), 7,73 (d,  $J$  = 4,0, 1 H), 8,46 (s, 3 H), 8,59 (s, 1 H). RMN  $^{13}\text{C}$  7,9, 114,5, 114,7, 118,6 (c,  $J$  = 271), 129,0, 129,7, 135,2, 140,4, 141,0, 149,4, 149,6, 155,6 (c,  $J$  = 40), 157,6, 159,3. RMN  $^{19}\text{F}$  -63,1. CL/EM 6,68 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

**Ejemplo 32**

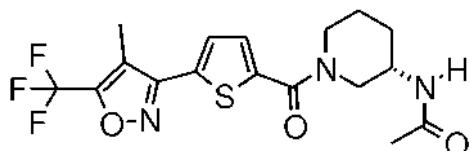
(4-Chloro-piridin-3-il)-amida del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico

- Una solución de 3-amino-4-cloropiridina (129 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) se trató con cloruro de 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonilo sólido (148 mg, 0,5 mmol, según se preparó en el Ejemplo 2, Procedimiento B) y se dejó en agitación durante 1 h. Después, la reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (70 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (31 mg, 16 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,39 (d, J = 1,5, 3 H), 7,39 (d, J = 5,3, 1 H), 7,56 (d, J = 7,56, 4,1, 1 H), 7,72 (d, J = 4,1, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 4,7, 1 H), 9,61 (s, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 8,0, 114,8, 118,7 (c, J = 271), 129,0, 129,7, 132,9, 134,6, 140,5, 143,8, 146,1, 157,7, 159,0. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 6,34 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

**Ejemplo 33**

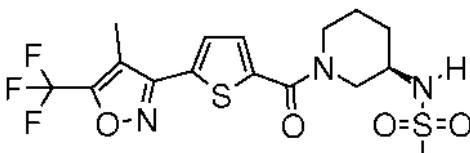
N-[(R)-1-[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-il]-acetamida

- Una suspensión de ((R)-3-amino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona, clorhidrato (Ejemplo 27, 79 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml) se trató con trietilamina (70 µl, 0,5 mmol) seguido de cloruro de acetilo (22 µl, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 48 h, se evaporó y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc después MeOH/EtOAc (10 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (66 mg, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,65 (m, 2 H), 1,81 (m, 1 H), 1,95 (s, 3 H), 2,00 (m obs., 1 H), 2,33 (d, J = 1,3, 3 H), 3,30 (m, 2 H), 3,98 (m, 2 H), 4,10 (d a, J = 11,0, 1 H), 6,10 (d a, J = 6,6, 1 H), 7,43 (d, J = 4,0, 1 H), 7,49 (s a, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 23,5, 30,1, 46,5, 51,0 (a), 114,8, 118,7 (c, J = 271), 128,3, 129,7, 131,7, 140,1, 155,2 (J = 40), 157,9, 163,3, 170,3. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 5,72 min, [M+1]<sup>+</sup> 402.

**Ejemplo 34**

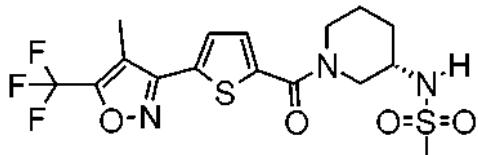
N-[(S)-1-[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-il]-acetamida

- Se preparó de la misma manera que el isómero R. Sólido incoloro (66 mg, 83 %). CL/EM 5,60 min, [M+1]<sup>+</sup> 402.

**Ejemplo 35**

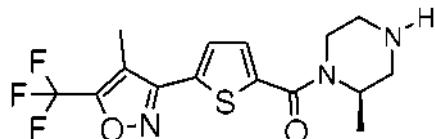
N-[(R)-1-[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-il]-metanosulfonamida

- Una suspensión de ((R)-3-amino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona, clorhidrato (Ejemplo 27, 79 mg, 0,2 mmol) en THF (2 ml) se trató con trietilamina (63 µl, 0,45 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (19 µl, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación 48 h, se evaporó y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc como eluyente para proporcionar el producto en forma de una espuma incolora (61 mg, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,68 (m, 2 H), 1,88 (m, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 2,33 (d, J = 1,8, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 3,46 (m, 2 H), 3,57 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 4,05 (d, J = 12,7, 1 H), 5,45 (d, J = 7,5, 1 H), 7,39 (d, J = 4,0, 1 H), 7,43 (d, J = 3,5, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 23,4, 31,6, 41,9, 47 (a), 52 (a), 49,9, 114,8, 118,7 (c, J = 271), 128,2, 129,8, 131,8, 139,6, 155,2 (c, 40), 157,9, 163,5. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 5,82 min, [M+1]<sup>+</sup> 438.

**Ejemplo 36**

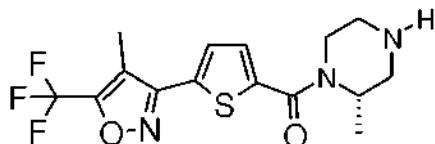
*N-[(S)-1-[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-il]-metanosulfonamida*

Se preparó de la misma manera que el isómero R. Espuma incolora (57 mg, 65 %). CL/EM 5,82 min, [M+1]<sup>+</sup> 438.

**Ejemplo 37**

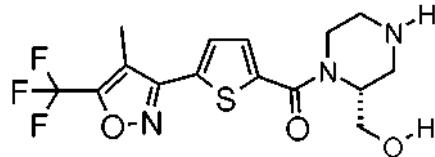
*((R)-2-Metil-piperazin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato*

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 4-N-Boc-2-(R)-metilpiperazina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire para proporcionar el producto protegido con N-Boc intermedio en forma de un sólido incoloro (106 mg, 92 %). El intermedio protegido con Boc se disolvió en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4,-dioxano (2 ml) y se agitó durante 2 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó a aproximadamente ¼ del volumen y se diluyó con éter etílico (4 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (85 mg, 86 % global). RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) 1,27 (d, J = 7,5, 3 H), 2,02 (s, 3 H), 3,04 (dt, J = 12,7, 3,1, 1 H), 3,12-3,18 (m, 2 H), 3,30-3,50m (m, 2 H), 4,21 (d, J = 14,5, 1 H), 7,23 (s, 2 H). RMN <sup>19</sup>F -64,1. CL/EM 4,50 min, [M+1]<sup>+</sup> 360.

**Ejemplo 38**

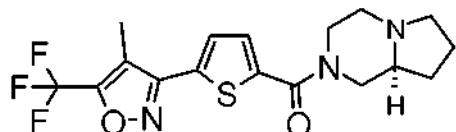
*((S)-2-Metil-piperazin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato*

Se preparó de la misma manera que el isómero R. Sólido incoloro (81 mg, 79 %). CL/EM 4,37 min, [M+1]<sup>+</sup> 360.

**Ejemplo 39**

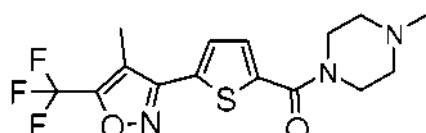
*((R)-2-Hidroximetil-piperazin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato*

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 4-N-Boc-2-(R)-hidroximetilpiperazina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire para proporcionar el producto protegido con N-Boc intermedio en forma de un sólido incoloro (102 mg, 86 %). El intermedio protegido con Boc se disolvió en una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4,-dioxano (2 ml) y se agitó durante 2 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó a aproximadamente ¼ del volumen y se diluyó con éter etílico (4 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (85 mg, 83 % global). RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) 2,17 (s, 3 H), 3,26-3,46 (m, 3 H), 3,60-3,80 (m, 3 H), 4,00-4,04 (m, 1 H), 4,48 (dd, J = 12,7, 5,3, 1 H), 4,60 (dd obs., J = 13,2, 3,5, 1 H), 7,46 (d, J = 4,3, 1 H), 7,82 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -63,5. CL/EM 3,89 min, [M+1]<sup>+</sup> 376.

**Ejemplo 40**

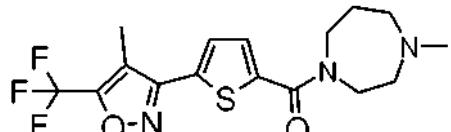
(*S*)-Hexahidro-pirrolo[1,2-*a*]pirazin-2-il-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 4-amino-3-cloropiridina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y (*S*)-1,4-diazabiciclo[4,3,0]nonano. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, seguido de agua para proporcionar un producto en forma de un sólido de color amarillo (82 mg, 85 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,34-1,48 (m, 1 H), 1,70-1,90 (m, 3 H), 1,92-2,20 (m, 1 H), 2,10-2,26 (m, 2 H), 2,32 (d, J = 1,3, 3 H), 2,80 (s a, 1 H), 3,03-3,11 (m, 2 H), 3,20 (s a obs., 1 H), 4,40 (s a, 2 H), 7,29 (d, J = 4,0, 1 H), 7,41 (d, J = 3,5, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 21,3, 27,5, 30,0, ~48 (a), 51,8, 53,5, 62,8, 114,7, 118,7 (c, J = 271), 128,0, 129,3, 131,2, 140,2, 155,2 (c, J = 40), 157,9, 162,9. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 4,34 min, [M+1]<sup>+</sup> 386.

**Ejemplo 41**

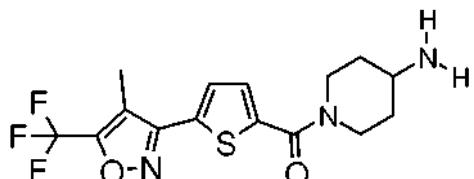
15 (4-Metil-piperazin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Una suspensión de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico (90 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (2 ml) se trató con 4-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,82 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (157 mg, 0,82 mmol) y N-metilpiperazina (0,1 ml, 0,90 mmol). Se añadió una porción adicional de diclorometano (2 ml) y DMF (5 gotas) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió entre diclorometano (20 ml) y una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (20 ml). La fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (20 ml), después una solución acuosa al 5 % de hidróxido sódico (2 x 20 ml), seguido de salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (66,5 mg). Se realizó cromatografía en columna de gradiente sobre sílice con MeOH/EtOAc (10 a 50 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (26 mg, 22 %). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) 2,40 (s, 3 H), 2,42 (d, J = 1,4, 3 H), 2,59 (t, J = 5,0, 4 H), 3,84 (t, J = 5,0, 4 H), 7,52 (d, J = 3,8, 1 H), 7,64 (d, J = 3,8, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -64,8. CL/EM 4,48 min, [M+1]<sup>+</sup> 360.

**Ejemplo 42**

(4-Metil-[1,4]diazepan-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

30 Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 1-metil-[1,4]diazepan por el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. Sólido de color amarillo (49 mg, 37 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,97-2,05 (m, 2 H), 2,36 (d, J = 1,4, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,62 (s a, 2 H), 2,74 (s a, 2 H), 3,80 (s a, 2 H), 7,37 (s a, 1 H), 7,45 (d, J = 3,8, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 4,43 min, [M+1]<sup>+</sup> 374.

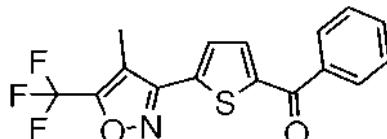
**Ejemplo 43**

(4-Amino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

35

Se preparó a partir de ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y éster terc-butílico del ácido piperidin-4-il-carbámico por el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. Intermedio de N-Boc. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre sílice con EtOAc/hexanos (25 después 50 %) como eluyente para proporcionar el intermedio en forma de un sólido incoloro (110 mg, 68 %): CL/EM 6,70 min, [M+1]<sup>+</sup> 460. El intermedio de N-Boc (84,8 mg, 0,18 mmol) en EtOAc (4 ml) se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó durante 22 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). Después, los sólidos se repartieron entre una solución acuosa al 2,5 % de hidróxido sódico (40 ml) y diclorometano (20 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 20 ml) y los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (56 mg, 57 % global). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) 1,36-1,50 (m, 2 H), 1,98 (d, J = 11,8, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 3,02 (m, 1 H), 3,18 (s a, 2 H), 4,40 (s a, 2 H), 7,49 (d, J = 3,6, 1 H), 7,64 (d, J = 3,8, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -64,8. CL/EM 4,51 min, [M+1]<sup>+</sup> 360.

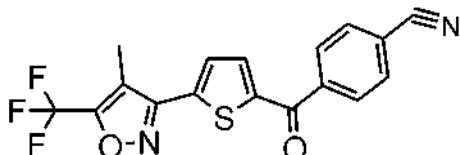
#### Ejemplo 44



[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-fenil-metanona

Se preparó a partir de 4-metil-3-tiofen-2-il-5-trifluorometil-isoxazol y cloruro de benzoílo por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (10 después 20 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (118 mg, 70 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,33 (d, J = 1,3, 3 H), 7,43-7,59 (m, 4 H), 7,62 (d, J = 4,0, 1 H), 7,80-7,83 (m, 2 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 118,7 (c, J = 271), 128,8, 128,9, 129,4, 133,0, 134,8, 136,3, 137,7, 145,8, 155,5 (c, J = 40), 157,9, 188,0. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 7,29 min, [M+1]<sup>+</sup> 338.

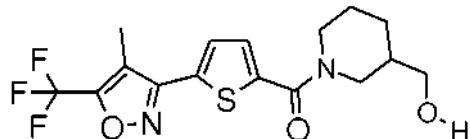
#### Ejemplo 45



4-[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-benzonitrilo

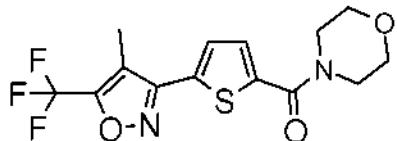
Se preparó a partir de 4-metil-3-tiofen-2-il-5-trifluorometil-isoxazol y cloruro de 4-cianobenzoílo por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (10 después 20 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (130 mg, 36 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,42 (d, J = 1,3, 3 H), 7,62 (d, J = 4,0, 1 H), 7,67 (d, J = 4,0, 1 H), 7,85 (d, J = 8,3, 1 H), 7,98 (d, J = 7,9, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 8,0, 114,9, 116,3, 118,7 (c, J = 271), 118,0, 129,1, 129,8, 132,7, 135,3, 137,6, 141,1, 144,6, -155 (c, oscurecido debido a ruido de fondo), 157,7, 186,4. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 7,08 min, [M+1]<sup>+</sup> 363.

#### Ejemplo 46

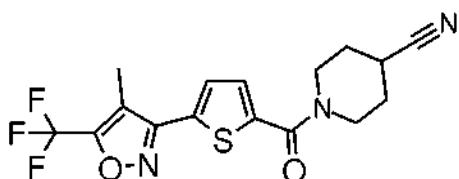


(3-Hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona

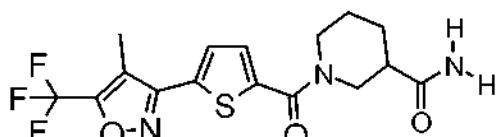
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 3-piperidinemetanol por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperidina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite, después se repartió entre EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La fracción orgánica se lavó adicionalmente con salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta un aceite. Después, el producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (75 %) como eluyente (190 mg, 75 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,28-1,35 (m, 1 H), 1,44-1,56 (m, 1 H), 1,67-1,82 (m, 3 H), 2,28 (d, J = 0,9, 3 H), 2,99 (dd, J = 13,2, 9,7, 1 H), 3,32 (s a, 1 H), 3,41-3,52 (m, 2 H), 4,10 (s a, 1 H), 4,21 (d, J = 11,4, 1 H), 7,29 (d, J = 4,0, 1 H), 7,37 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,8, 24,9, 27,2, 39,1, -49 (a), 64,5, 114,8, 118,7 (c, J = 271), 128,1, 129,3, 131,2, 140,3, 155,0 (c, J = 40), 157,9, 162,9. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 5,91 min, [M+1]<sup>+</sup> 375.

**Ejemplo 47***[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-morpholin-4-il-metanona*

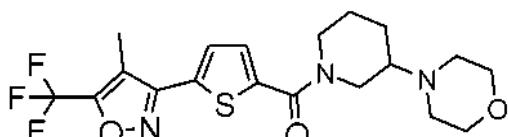
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y morfolina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperidina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (66 mg, 95 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,34 (d, J = 1,3, 3 H), 3,71-3,77 (m, 8 H), 7,32 (d, J = 4,0, 1 H), 7,43 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, -48 (a), 67,0, 114,7, 118,7 (c, J = 271), 128,0, 129,5, 131,7, 139,5, 157,9, 162,8. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 5,93 min, [M+1]<sup>+</sup> 347.

**Ejemplo 48***1-[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-4-carbonitrilo*

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 4-cianopiperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperidina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire, después se sometió a cromatografía en una columna corta de gel de sílice con EtOAc como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (91 mg, 61 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,91-2,06 (m, 4 H), 2,37 (d, J = 1,3, 3 H), 2,97-3,03 (m, 1 H), 3,71-3,79 (m, 2 H), 3,90-3,98 (m, 2 H), 7,34 (d, J = 4,0, 1 H), 7,47 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 26,5, 28,9, 43,6, 114,8, 118,7 (c, J = 271), 120,8, 128,1, 129,5, 131,7, 139,4, 155,2 (c, J = 40), 157,8, 162,9. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 6,18 min, [M+1]<sup>+</sup> 370.

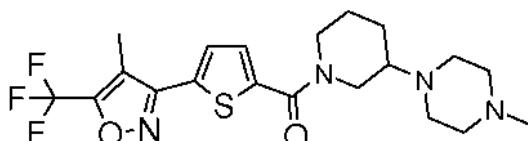
**Ejemplo 49***Amida del ácido 1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico*

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 3-piperidinacarboxamida por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperidina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un sólido, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico, seguido de agua. El sólido se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (120 mg, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 1,36-1,49 (m, 1 H), 1,55-1,75 (m, 2 H), 1,89-1,93 (m, 1 H), 2,35 (d, J = 1,8, 3 H), 3,03 (s a, 2 H), 4,10 (s a, 2 H), 6,90 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,51 (d, J = 4,0, 1 H), 7,67 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -62,2. CL/EM 5,54 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

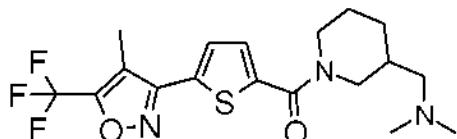
**Ejemplo 50**

*[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-[3-morfolin-4-il-piperidin-1-il]-metanona, clorhidrato*

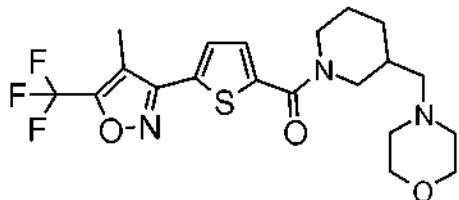
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 4-piperidin-3-il-morfolina, dclorhidrato, por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperidina. Se usaron 2 equivalentes adicionales de trietilamina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después, el aceite residual se disolvió en EtOAc (2 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta un aceite. Despues, el aceite en bruto se disolvió en éter dietílico (1 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4,-dioxano para precipitar el producto en forma de un sólido incoloro. El sólido se filtró con la ayuda de éter dietílico y se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (61 mg, 65 %). CL/EM 4,66 min, [M+1]<sup>+</sup> 430.

**Ejemplo 51***[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-piperidin-1-il]-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato*

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 1-metil-4-piperidin-3-il-piperazina, triclorhidrato, por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperidina. Se usaron 3 equivalentes adicionales de trietilamina. La mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite, se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Después, el aceite residual se disolvió en EtOAc (2 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó hasta un aceite. Despues, el aceite en bruto se disolvió en éter dietílico (1 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4,-dioxano para precipitar el producto en forma de un sólido incoloro. El sólido se filtró con la ayuda de éter dietílico y se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (47 mg, 53 %). CL/EM 4,62 min, [M+1]<sup>+</sup> 443.

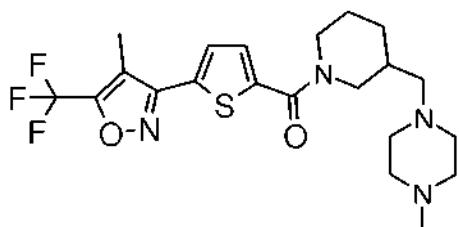
**Ejemplo 52***(3-Dimetilaminometil-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato*

Una solución de (3-hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona (Ejemplo 46, 170 mg, 0,454 mmol) y trietilamina (111 µl, 0,795 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) de -10 a -5 °C, se trató con cloruro de metanosulfonilo (53 µl, 0,681 mmol) y se dejó en agitación durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) y agua (4 ml), y la porción orgánica se lavó adicionalmente con una solución acuosa 1 N de ácido clorídrico (2 x 3 ml), seguido de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 3 ml) y salmuera (3 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar el intermedio de 1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-ilmetil éster del ácido metanosulfónico en forma de un aceite (180 mg, 88 %). Una solución del sulfonato intermedio (60 mg, 0,1326 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se trató con una solución 2 N en THF de dimetilamina (265 µl, 0,5304 mmol) y se calentó a 45 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 semanas. Después, la reacción se evaporó y el aceite resultante se trituró con agua (3 x 2 ml), después se disolvió en EtOAc (2 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Despues, el producto de aceite en bruto se disolvió en éter dietílico (2 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4,-dioxano para precipitar el producto en forma de un sólido incoloro. El sólido se filtró con la ayuda de éter dietílico y se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (30 mg, 52 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,12-1,29 (m, 1 H), 1,44-1,58 (m, 1 H), 1,67-1,79 (m, 2 H), 1,80-1,90 (m, 1 H), 2,05-2,15 (m, 8 H), 2,29 (d, J = 1,3, 3 H), 2,70 (s a, 1 H), 3,00 (s a, 1 H), 4,10-4,40 (m a, 2 H), 7,28 (d, J = 3,5, 1 H), 7,38 (d, J = 3,5, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 25,2, 29,7, 34,9, 46,1, 63,3, 114,7, 118,8 (c, J = 271), 128,0, 129,1, 131,0, 140,8, 155,1 (c, J = 40), 158,0, 162,8. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 4,52 min, [M+1]<sup>+</sup> 402.

**Ejemplo 53**

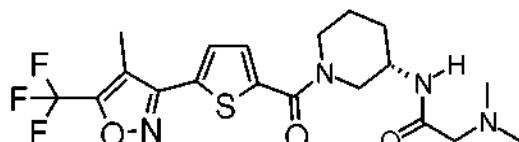
[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-[3-morfolin-4-ilmetil-piperidin-1-il]-metanona

Se preparó a partir de 1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-ilmetilo, ácido metanosulfónico (60 mg, 0,1326 mmol) y morfolina (46 µl, 0,530 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 52. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 10 días y se aisló como el aceite de base libre (51 mg, 86 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,12-1,29 (m, 1 H), 1,44-1,58 (m, 1 H), 1,68-1,90 (m, 3 H), 2,12-2,16 (m, 2 H), 2,20-2,32 (m, 5 H), 2,34-2,42 (m, 2 H), 2,76 (s a, 1 H), 3,04 (t a, J = 11,4, 1 H), 3,57 (s, 4 H), 4,18 (s a, 1 H), 4,32 (s a, 1 H), 7,29 (d, J = 4,0, 1 H), 7,37 (d, J = 3,5, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 4,62 min, [M+1]<sup>+</sup> 444.

**Ejemplo 54**

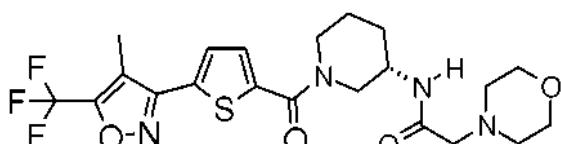
[3-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-piperidin-1-il]-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó a partir de 1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-ilmetilo, ácido metanosulfónico (60 mg, 0,1326 mmol) y N-metilpiperazina (58 µl, 0,530 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 52. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 10 días y se aisló como el aceite de base libre (44 mg, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,14-1,30 (m, 1 H), 1,42-1,58 (m, 1 H), 1,66-1,90 (m, 3 H), 2,10-2,45 (m, 16 H), 2,34-2,42 (m, 2 H), 2,76 (s a, 1 H), 3,02 (t a, J = 10,5, 1 H), 4,18 (s a, 1 H), 4,28 (s a, 1 H), 7,31 (d a, J = 3,5, 1 H), 7,38 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 4,64 min, [M+1]<sup>+</sup> 457.

**Ejemplo 55**

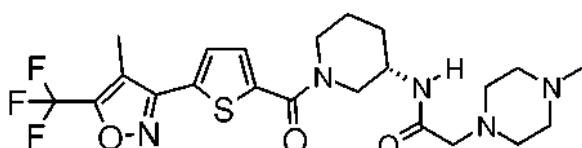
2-Dimetilamino-N-{(S)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-carbonil]-piperidin-3-il}-acetamida

Una solución de ((S)-3-amino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona, clorhidrato (Ejemplo 26, 79 mg, 0,20 mmol) en THF (3 ml) se trató con clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (40 mg, 0,24 mmol), seguido de trietilamina (62 µl, 0,44 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h, se evaporó hasta un aceite y se disolvió en agua (3 ml). Después, la solución se basificó con una solución acuosa saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y el producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (69 mg, 78 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,62-1,72 (m, 2 H), 1,78-1,84 (m, 1 H), 1,94-2,04 (m, 1 H), 2,25 (s, 6 H), 2,32 (d, J = 1,3, 3 H), 2,49 (s, 2 H), 3,24-3,40 (m, 2 H), 3,94-4,04 (m, 2 H), 4,12 (d a, J = 13,2, 1 H), 7,23 (d a, J = 7,5, 1 H), 7,44 (d, J = 4,0, 1 H), 7,47 (s a, 1 H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 23,5, 30,4, 45,6, 46,2, ~51 (a), 63,2, 114,8, 118,8 (c, J = 271), 128,3, 129,5, 131,6, 140,2, 155,1 (c, J = 40), 157,9, 163,1, 170,7. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 4,59 min, [M+1]<sup>+</sup> 445.

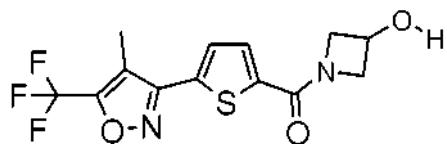
**Ejemplo 56**

*N-[(S)-1-[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-il]-2-morfolin-4-il-acetamida*

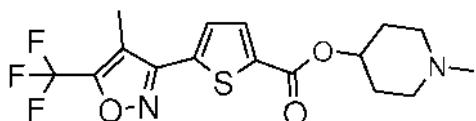
Una solución de ((S)-3-amino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-metanona, clorhidrato (Ejemplo 26, 79 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (69  $\mu$ l, 0,42 mmol) en THF (3 ml) se trató con cloruro de cloroacetilo (18  $\mu$ l, 0,22 mmol), se agitó durante 1 h y se evaporó hasta un sólido. El sólido se trituró y se filtró con la ayuda de agua, después se secó al aire para proporcionar el intermedio de 2-cloro-N-[(S)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-il]-acetamida en forma de un sólido incoloro (75 mg, 86 %). CL/EM 6,13 min, [M+1]<sup>+</sup> 436. El intermedio de cloroacetilo (35 mg, 0,08 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3 ml) que contenía  $K_2CO_3$  anhídrico, se trató con morfolina (14  $\mu$ l, 0,16 mmol) y se agitó durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se evaporó y se trató con agua para proporcionar un aceite que después se trituró con agua (3 x 2 ml), se disolvió en EtOAc (4 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó para proporcionar el producto en forma de un aceite (34 mg, 87 %). RMN <sup>1</sup>H ( $CDCl_3$ ) 1,62-1,76 (m, 3 H), 1,88-1,98 (m, 1 H), 2,29 (d,  $J$  = 1,3, 3 H), 2,45-2,48 (m, 4 H), 2,93 (s, 2 H), 3,52 (s a, 1 H), 3,63-3,67 (m, 4 H), 3,72-3,92 (m, 2 H), 3,98-4,08 (m, 1 H), 7,32 (s a, 1 H), 7,41 (s, 2 H). RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 4,68 min, [M+1]<sup>+</sup> 487.

**Ejemplo 57***2-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-[(S)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-il]-acetamida*

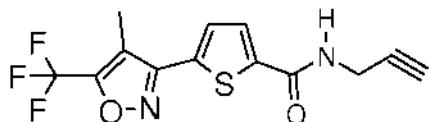
Se disolvió 2-cloro-N-[(S)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-il]-acetamida (35 mg, 0,08 mmol, según se preparó en el Ejemplo 56) en acetonitrilo (3 ml) que contenía  $K_2CO_3$  anhídrico, se trató con N-metilpiperazina (18  $\mu$ l, 0,16 mmol) y se agitó durante 3 días. Después, la mezcla de reacción se evaporó y se trató con agua para proporcionar una solución homogénea que se extrajo con EtOAc (2 x 4 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se evaporó para proporcionar un producto en forma de una espuma (34 mg, 85 %). RMN <sup>1</sup>H ( $CDCl_3$ ) 1,60-1,76 (m, 3 H), 1,88-1,98 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 2,29 (d,  $J$  = 1,3, 3 H), 2,32-2,52 (m, 8 H), 2,92 (s, 2 H), 3,52 (s a, 1 H), 3,48 (s a, 2 H), 3,72-4,46 (m, 3 H), 7,32-7,44 (m a, 3 H). RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 4,59 min, [M+1]<sup>+</sup> 500.

**Ejemplo 58***(3-Hidroxi-azetidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona*

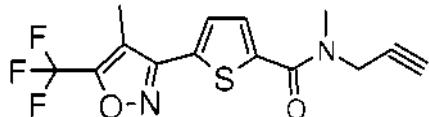
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de 3-hidroxiazetidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. Sólido incoloro (78 mg, 73 %). RMN <sup>1</sup>H ( $DMSO-d_6$ ) 2,38 (s, 3H), 3,77 - 3,90 (m, 1H), 4,19 - 4,38 (m, 2H), 4,52 - 4,63 (m, 1H), 4,65 - 4,78 (m, 1H), 5,88 (d,  $J$  = 5,9, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 4,0, 1H), 7,73 (d,  $J$  = 4,0, 1H). RMN <sup>13</sup>C 7,4, 58,9, 60,6, 62,5, 116,0 (c,  $J$  = 2), 118,5 (c,  $J$  = 271), 130,3, 130,5, 131,0, 140,2, 153,2 (c,  $J$  = 40), 157,9, 160,8. RMN <sup>19</sup>F -62,3. CL/EM 5,42 min, [M+1]<sup>+</sup> 333.

**Ejemplo 59***1-Metil-piperidin-4-il éster del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico*

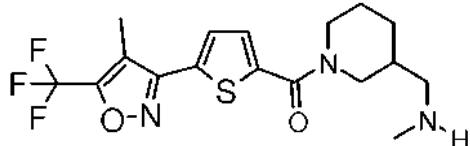
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 1-metil-piperidin-4-ol por el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. Sólido incoloro (51 mg, 75 %). RMN <sup>1</sup>H ( $CD_3OD$ ) 1,85 - 1,98 (m, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,43 (c a,  $J$  = 1,3, 3H), 2,40 - 2,56 (m, 2H), 2,73 - 2,86 (m, 2H), 5,02 - 5,14 (m, 1H), 7,69 (d,  $J$  = 4,0, 1H), 7,90 (d,  $J$  = 4,0, 1H). RMN <sup>13</sup>C 7,9, 31,4, 46,2, 53,5 (a), 71,9 (a), 116,8 (a), 120,3 (c,  $J$  = 270), 130,7, 135,1, 136,0, 137,5, 159,4, 162,3. RMN <sup>19</sup>F -64,8. CL/EM 4,75 min, [M+1]<sup>+</sup> 375.

**Ejemplo 60***Prop-2-inilamida del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico*

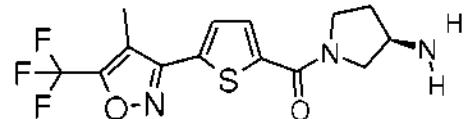
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y propargilamina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. Sólido de color amarillo pálido (122 mg, 97 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 2,41 (d, J = 1,3, 3H), 3,25 (t, J = 2,6, 1H), 4,13 (dd, J = 5,7, 2,6, 2H), 7,79 (d, J = 4,0, 1H), 7,97 (d, J = 4,0, 1H), 9,29 (t, J = 5,7, 1H). RMN <sup>19</sup>F -62,30. CL/EM 6,07 min, [M+1]<sup>+</sup> 315.

**Ejemplo 61***Metil-prop-2-inil-amida del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico*

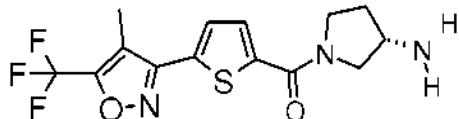
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y N- metil propargilamina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, procedimiento B. Sólido incoloro (128 mg, 98 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,37 (d, J = 1,8, 3H), 3,28 (s a, 3H), 4,34 (s a, 2H), 7,48 (d, J = 3,5, 1H), 7,51 (d a, 1H). RMN <sup>19</sup>F -63,13. CL/EM 6,36 min, [M+1]<sup>+</sup> 329.

**Ejemplo 62**

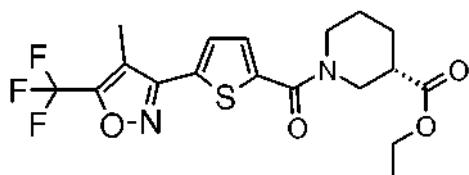
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y 3-(terc-butoxicarbonilamino)piperidina (CAS [172603-05-3], CHN Technologies, Woburn MA, Estados Unidos) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, procedimiento B. El aducto protegido con Boc intermedio se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (54 mg, 44 %). CL/EM 7,26 min, [M+1]<sup>+</sup> 488. El intermedio protegido con Boc se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml) y se agitó durante 4 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó a aproximadamente ½ del volumen y se diluyó con éter etílico (10 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (47 mg, 100 %, 44 % global). CL/EM 4,58 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

**Ejemplo 63**

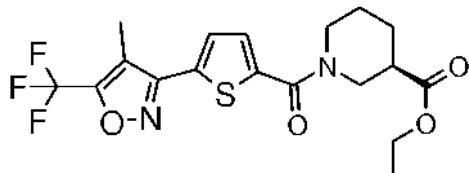
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y (R)-(+)3-(Boc-amino)pirrolidina (CAS [122536-77-0], CHN Technologies, Woburn MA, Estados Unidos) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. El aducto protegido con Boc intermedio se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (66 mg, 30 %). CL/EM 6,54 min, [M+1]<sup>+</sup> 446. El intermedio protegido con Boc se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml) y se agitó durante 24 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó a aproximadamente ½ del volumen y se diluyó con éter etílico (10 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (45 mg, 80 %, 24 % global). CL/EM 4,29 min, [M+1]<sup>+</sup> 346.

**Ejemplo 64***((S)-3-Amino-pirrolidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona*

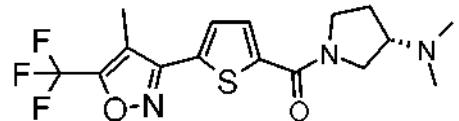
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidina (CAS [122536-76-9], CHN Technologies, Woburn MA, Estados Unidos) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. El aducto protegido con Boc intermedio se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (145 mg, 65 %). CL/EM 6,54 min,  $[M+1]^+$  446. El intermedio protegido con Boc se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml) y se agitó durante 24 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó a aproximadamente  $\frac{1}{2}$  del volumen y se diluyó con éter etílico (10 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (90 mg, 72 %, 47 % global). CL/EM 4,29 min,  $[M+1]^+$  346.

**Ejemplo 65**15 *Éster etílico del ácido (S)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico*

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y ácido (S)-(+)-nipecótico, éster etílico (TCI America, Portland OR, Estados Unidos) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B. Sólido incoloro (415 mg, 91 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,19 (t,  $J = 7,0, 3\text{H}$ ), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,66-1,82 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,29 (d,  $J = 1,4, 3\text{H}$ ), 2,46-2,56 (m, 1H), 3,13 (t,  $J = 11,0, 1\text{H}$ ), 3,28 (s a, 1H), 4,08 (c,  $J = 7,0, 3\text{H}$ ), 4,10 (m obs., 1H), 4,34 (s a, 1H), 7,28 (d,  $J = 4,0, 1\text{H}$ ), 7,39 (d,  $J = 3,5, 1\text{H}$ ). RMN  $^{19}\text{F}$  - 63,12. CL/EM 6,74 min,  $[M+1]^+$  417.

**Ejemplo 66***Éster etílico del ácido (R)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico*

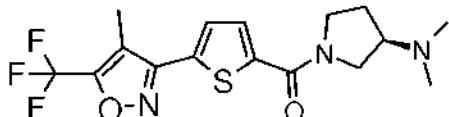
25 Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y ácido (R)-(-)-nipecótico, éster etílico (TCI America, Portland OR, Estados Unidos) de la misma manera que el isómero R. Sólido incoloro (220 mg, 70 %). CL/EM 6,76 min,  $[M+1]^+$  417.

**Ejemplo 67**30 *((S)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona*

Una solución de ((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)H5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato (Ejemplo 64, 80 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con una solución acuosa al 37 % de formaldehído (58  $\mu\text{l}$ , 2,10 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (445 mg, 2,10 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h, después se inactivó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) y se agitó durante 30 min. La porción orgánica se lavó adicionalmente con una porción adicional de solución de  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml), seguido de una solución de salmuera (10 ml), después se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en

forma de un sólido incoloro. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,70-2,00 (m, 1H), 2,06-2,20 (m, 1 H), 2,23 (s, 6 H), 2,29 (s, 3H), 2,62-2,80 (m, 1 H), 3,32-4,00 (m, 4H), 7,42 (d,  $J = 4,0$ , 1H), 7,47 (d a, 1H). CL/EM 4,25 min,  $[\text{M}+1]^+$  374.

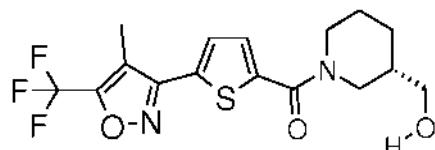
#### Ejemplo 68



- 5 ((*R*)-3-Dimetilamino-pirrolidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó a partir de ((*R*)-3-amino-pirrolidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona, clorhidrato (Ejemplo 63, 40 mg, 0,105) de la misma manera que el isómero S. CL/EM 4,27 min,  $[\text{M}+1]^+$  374.

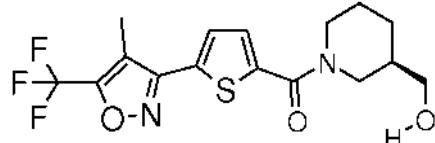
#### Ejemplo 69



- 10 ((*S*)-3-Hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó a partir de cloruro de 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonilo (74 mg, 0,25 mmol, según se preparó en el Ejemplo 2, Procedimiento B) y (S)-1-piperidin-3-il-metanol, clorhidrato (76 mg, 0,5 mmol) por el procedimiento usado en el Ejemplo 46 para el isómero aquiral. Sólido gomoso (70 mg, 74 %). CL/EM 5,85 min,  $[\text{M}+1]^+$  375.

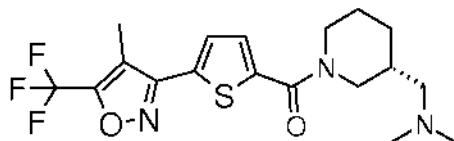
- 15 Ejemplo 70



- ((*R*)-3-Hidroximetil-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

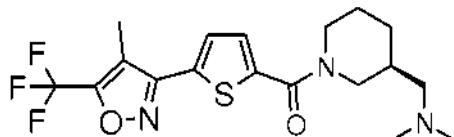
Se preparó a partir de cloruro de 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonilo (74 mg, 0,25 mmol, según se preparó en el Ejemplo 2, Procedimiento B) y (S)-1-piperidin-3-il-metanol, clorhidrato (76 mg, 0,5 mmol) de la misma manera que el isómero S (Ejemplo 69). Sólido gomoso (56 mg, 60 %). CL/EM 5,86 min,  $[\text{M}+1]^+$  375.

#### Ejemplo 71



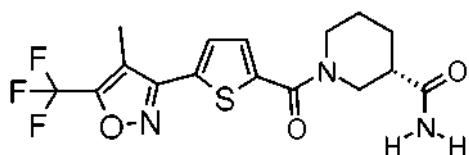
- ((*R*)-3-Dimetilaminometil-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Una solución de dimetil-(S)-1-piperidin-3-ilmetil-amina, diclorhidrato (Ejemplo preparativo 29, 108 mg, 0,5 mmol) en THF/DMF (3 ml/500  $\mu\text{l}$ ) se trató con trietilamina (95  $\mu\text{l}$ , 1,0 mmol), seguido de cloruro de 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonilo (74 mg, 0,25 mmol, según se preparó en el Ejemplo 2, Procedimiento B). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 16 h, después se evaporó y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla de reacción en bruto se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml) que después se lavó con una solución 1 N de NaOH (2 x 3 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro. El sólido se disolvió en una mezcla de EtOAc/hexanos (1:1) (1 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE y se evaporó de nuevo al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (31 mg, 31 %). CL/EM 5,13 min,  $[\text{M}+1]^+$  402.

**Ejemplo 72**

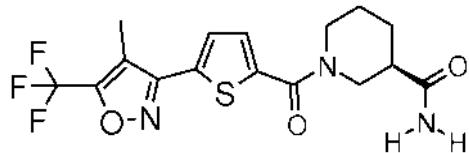
*((S)-3-Dimetilaminometil-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona*

- 5 Se preparó a partir de dimetil-(R)-1-piperidin-3-ilmetil-amina, diclorhidrato (Ejemplo preparativo 28, 108 mg, 0,5 mmol) y cloruro de 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonilo (74 mg, 0,25 mmol, según se preparó en el Ejemplo 2, Procedimiento B) como se ha descrito para el isómero R (Ejemplo 70). Sólido incoloro (41 mg, 41 %). CL/EM 5,28 min, [M+1]<sup>+</sup> 402.

**Ejemplo 73**

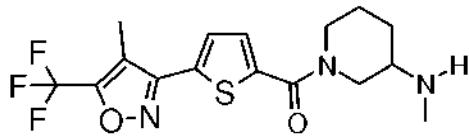
- 10 *Amida del ácido (S)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico*

Una solución de éster etílico del ácido (S)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 65, 88 mg, 0,20 mmol) en amoniaco metanólico 7 N (5 ml) se calentó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente durante 48 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó y se trituró y se filtró con la ayuda de agua. Los sólidos filtrados se secaron al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (67 mg, 86 %). CL/EM 5,52 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

**Ejemplo 74**

*Amida del ácido (R)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico*

- 20 Se preparó a partir de éster etílico del ácido (R)-1-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-3-carboxílico (Ejemplo 66, 88 mg, 0,20 mmol) de la misma manera que el isómero S (Ejemplo 72). Sólido incoloro (68 mg, 88 %). CL/EM 5,52 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

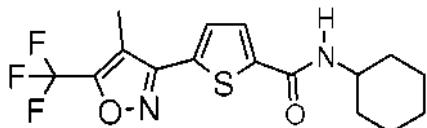
**Ejemplo 75**

*(3-Metilamino-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona*

- 25 Una solución de cloruro de 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonilo (74 mg, 0,25 mmol, según se preparó en el Ejemplo 2, Procedimiento B) en THF (2 ml) se trató con una solución en THF (2 ml) de 9H-fluoren-9-ilmetil éster del ácido metil-piperidin-3-ilmetilcarbámico, clorhidrato (112 mg, 0,30 mmol, Ejemplo preparativo 30) y diisopropiletilamina (52 µl, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h, después se evaporó a un volumen de ~1 ml y se diluyó con EtOAc (10 ml). Después, la solución resultante se lavó con una solución acuosa 1 N de HCl (10 ml), después una solución saturada acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), seguido de una solución de salmuera (10 ml). Después, la porción orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó *al vacío* para proporcionar un aceite en bruto. El aceite se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (75 %) para proporcionar el intermedio protegido con Fmoc en forma de un aceite incoloro (103 mg, 69 %). CL/EM 7,63 min, [M+1]<sup>+</sup> 596. Después, el intermedio se disolvió en DMF (2,5 ml), se trató con morfolina (200 µl) y se agitó durante 4 h, dando como resultado sólidos incoloros precipitados. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se filtró a través de un tapón de lana de vidrio para retirar los sólidos, después se evaporó al vacío para proporcionar un producto en bruto, que se sometió a cromatografía en una columna pequeña de gel de sílice con EtOAc, después MeOH/EtOAc

(10 %) que contenía un 2 % de trietilamina para proporcionar el producto en forma de un sólido de color cobre (59 mg, 89 %, 61 % global). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,54-1,64 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,37 (d,  $J$  = 1,8, 3H), 2,51 (s a, 3 H), 2,70-2,80 (m, 1 H), 3,13 (dd,  $J$  = 13,2, 9,2, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 4,10 (a, 1H), 4,34 (d a,  $J$  = 11,0, 1H), 5,05 (s a, 1H), 7,37 (d,  $J$  = 4,0, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 4,0, 1H). RMN  $^{19}\text{F}$  -63,11. CL/EM 4,46 min,  $[\text{M}+1]^+$  374.

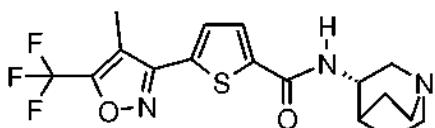
5   **Ejemplo 76**



*Ciclohexilamida del ácido 5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico*

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y ciclohexilamina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que cloruro de ácido sólido intermedio se añadió a una solución en THF de trietilamina y derivado de piperidina. Sólido incoloro (80 mg, 89 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,18-1,36 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,60-1,82 (m, 4H), 1,98-2,10 (m, 2H), 2,37 (d,  $J$  = 0,9, 3H), 3,90-4,04 (m, 1 H), 5,88 (d a,  $J$  = 7,0, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 4,0, 1H), 7,51 (d,  $J$  = 3,5, 1H). RMN  $^{19}\text{F}$  -63,36. CL/EM 7,18 min,  $[\text{M}+1]^+$  359.

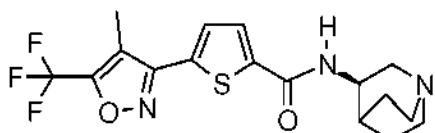
10   **Ejemplo 77**



*(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amida del ácido (S)-5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico*

Una suspensión de diclorhidrato de (S)-(-)-aminoquinuclidina (55 mg, 0,275 mmol) en diclorometano (1 ml) se trató con trietilamina (53  $\mu\text{l}$ , 0,55 mmol), seguido de cloruro de 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carbonilo (74 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre EtOAc (5 ml) y una solución 1 N de HCl (10 ml). Después, la porción acuosa se basificó a pH ~ 10-12 con una solución 1 N de NaOH. Después, la porción acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml) que despues se lavó con una solución de salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (38 mg, 40 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,50-1,62 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 3H), 2,08-2,12 (m, 2H), 2,37 (d,  $J$  = 1,3, 3H), 2,72-3,10 (m, 5H), 3,44 (ddd,  $J$  = 14,0, 9,7, 2,2, 1H), 4,14-4,22 (m, 1H), 6,56 (d a,  $J$  = 7,0, 1H), 7,49 (d,  $J$  = 4,0, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 4,0, 1H). RMN  $^{19}\text{F}$  -63,13. CL/EM 4,63 min,  $[\text{M}+1]^+$  386.

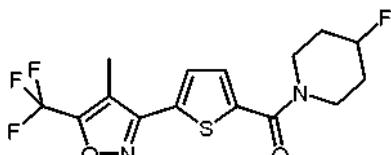
15   **Ejemplo 78**



*(1-Aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-amida del ácido (R)-5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico*

30   Se preparó a partir de clorhidrato de (R)-(+)-aminoquinuclidina de la misma manera que el isómero R (Ejemplo 77). Sólido incoloro (40 mg, 42 %). CL/EM 4,58 min,  $[\text{M}+1]^+$  386.

25   **Ejemplo 79**

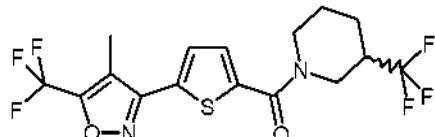


*(4-Fluoro-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-il]-metanona*

35   Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de 4-fluorometilpiperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. Sólido incoloro (116 mg, 89 %). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

1,85 - 2,03 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 3,63 - 3,76 (m, a, 2H), 3,89 - 4,03 (m, a, 2H), 4,95 (dm,  $J_{H-F} = 48$ , 1H), 7,34 (d, J = 3,6, 1H), 7,46 (d, J = 3,6, 1H). RMN  $^{13}C$  7,7, 31,3 (J = 20), 41,2 (a), 87,2 (d, J = 171), 114,5 (c, J = 2), 118,3 (c, J = 271), 127,8, 129,0, 131,1, 139,6, 155,0 (c, J = 40), 157,7, 162,6. RMN  $^{19}F$  -63,1. CL/EM 6,42 min, [M+1]<sup>+</sup> 363.

#### Ejemplo 80

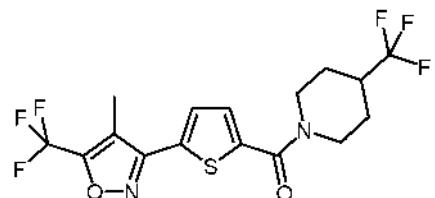


5

[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-[3-trifluorometil-piperidin-1-il]-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de ( $\pm$ )-3-trifluorometilpiperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. Sólido incoloro (123 mg, 82 %). RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,53 - 1,76 (m, a, 2H), 1,84 - 1,95 (m, a, 1H), 2,10 - 2,22 (m, a, 1H), 2,31 - 2,43 (m, a, 4H), 2,92 - 3,16 (m, a, 2H), 4,28 - 4,45 (m, a, 1H), 4,54 - 4,72 (m, a, 1H), 7,34 (d, J = 4,0, 1H), 7,47 (d, J = 4,0, 1H). RMN  $^{13}C$  7,7, 23,5, 24,2, 40,5 (c, J = 27), 44,0 (a), 46,3 (a), 114,5 (c, J = 2), 118,5 (c, J = 271), 126,1 (c, J = 283), 127,8, 129,1, 131,4, 139,3, 155,0 (c, J = 41), 157,6, 162,8. RMN  $^{19}F$  -72,8, -63,2. CL/EM 6,99 min, [M+1]<sup>+</sup> 413.

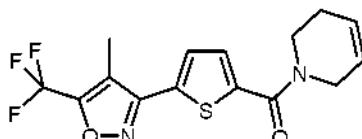
#### Ejemplo 81



15 (4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-[4-trifluorometil-piperidin-1-il]-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de 4-trifluorometilpiperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. Sólido incoloro (135 mg, 90 %). RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>) 1,54 - 1,73 (m, a, 2H), 2,00 (d, a, J = 12,7, 2H), 2,31 - 2,42 (m, a, 4H), 2,89 - 3,12 (m, a, 2H), 4,43 - 4,68 (m, a, 2H), 7,33 - 7,37 (m, a, 1H), 7,44 - 7,50 (m, a, 1H). RMN  $^{13}C$  7,7, 24,7, 40,5 (c, J = 28), 44,4 (a), 114,5, 118,5 (c, J = 271), 126,8 (c, J = 278), 127,8, 129,1, 131,3, 139,4, 155,0 (c, J = 41), 157,6, 162,6. RMN  $^{19}F$  -74,2, -63,2. CL/EM 7,01 min, [M+1]<sup>+</sup> 413.

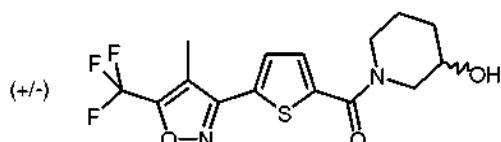
#### Ejemplo 82



6-Dihidro-2H-piridin-1-il]-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

25 Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de 1,2,3,6-tetrahidropiridina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. Sólido incoloro (59 mg, 89 %). RMN  $^1H$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,26 - 2,34 (m, a, 2H), 2,36 (s, 3H), 3,81 (t, a, J = 5,9, 2H), 4,20 - 4,25 (m, a, 2H), 5,67 - 5,77 (m, 1H), 5,88 - 5,97 (m, 1H), 7,37 (d, J = 3,9, 1H), 7,47 (d, J = 3,9, 1H). RMN  $^{13}C$  7,7, 25,5 (a), 29,7, 44,5 (a), 114,5 (c, J = 2), 118,5 (c, J = 271), 123,8, 125,7, 127,8, 128,9, 131,1, 140,3, 155,0 (c, J = 41), 157,7, 162,7. RMN  $^{19}F$  -63,1. CL/EM 6,61 min, [M+1]<sup>+</sup> 343.

#### Ejemplo 83

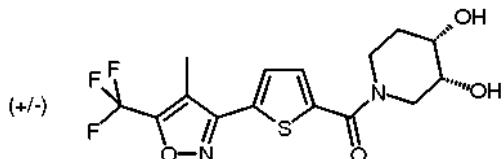


(3-Hidroxi-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y clorhidrato de ( $\pm$ )-3-

hidroxipiperidina por el procedimiento descrito en el Ejemplo 41. Sólido incoloro (101 mg, 85 %). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) 1,51 - 1,71 (m, 2H), 1,84 - 2,05 (m, 2H), 2,39 (c, J<sub>H-F</sub> = 1,5, 3H), 3,34 - 3,65 (m, 2H), 3,68 - 3,85 (m, 2H), 3,86 - 4,14 (m, 1H), 7,49 (d, a, J = 3,9, 1H), 7,60 (d, a, J = 3,9, 1H). RMN <sup>13</sup>C 8,0, 23,6 (a), 33,5, 45,1 (a), 55,1 (a), 67,0, 116,7 (c, J = 2), 120,3 (c, J = 270), 129,8, 130,9, 132,4, 141,1, 155,8 (c, J = 40), 159,4, 165,0. RMN <sup>19</sup>F -64,8. CL/EM 6,00 min, [M+1]<sup>+</sup> 361.

5

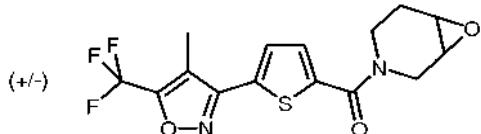
**Ejemplo 84***(±)((cis)-3,4-Dihidroxi-piperidin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona*

Una solución de (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona (31 mg, 0,09 mmol) en acetona (2 ml) y agua (1 ml) se trató con N-óxido de N-metilmorfolina (17 mg, 0,14 mmol), seguido de K<sub>2</sub>OsO<sub>4,2</sub>H<sub>2</sub>O (catalítico). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, tiempo en el que el análisis de CL/EM mostró la conversión completa del material de partida (6,91 min, MH<sup>+</sup> = 343) para dar el producto (5,57 min, MH<sup>+</sup> = 377).

Después, se añadió una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (10 ml) y la reacción se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Después, la mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y agua (10 ml) y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto en bruto (32 mg).

La cromatografía en columna de gradiente sobre sílice eluyendo con EtOAc al 75 %/hexanos, EtOAc al 100 %, 5 % después MeOH al 10 %/EtOAc dieron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (29 mg, 0,77 mmol, 85 %). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) 1,69 - 1,81 (m, 1H), 1,85 - 1,99 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,37 - 3,72 (m, a, 2H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 4,16 (m, a, 3H), 7,53 (s, a, 1H), 7,60 (d, a, J = 3,8, 1H). RMN <sup>13</sup>C 8,0, 30,9 (a), 41,6 (a), 52,1 (a), 69,5, 70,0, 116,7 (c, J = 2), 120,3 (c, J = 270), 129,8, 131,1, 132,4, 141,1, 155,8 (c, J = 40), 159,4, 165,3. RMN <sup>19</sup>F -64,8. CL/EM 5,57 min, [M+1]<sup>+</sup> 377.

20

**Ejemplo 85**

25

*[5-(4-Metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-[7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-il]-metanona*

Una solución de (3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona (177 mg, 0,52 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se trató con MCPBA (presumida una pureza del 50 %, 356 mg, 1,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que el análisis de CL/EM mostró la conversión completa del material de partida (6,93 min, MH<sup>+</sup> = 343) para dar el producto (6,29 min, MH<sup>+</sup> = 359).

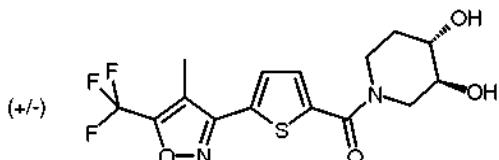
Después, la mezcla de reacción se trató con una solución al 5 % de NaOH (10 ml) con un mezclado vigoroso. La mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y agua (10 ml) y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto (192 mg).

30

La cromatografía en columna de gradiente sobre sílice eluyendo con EtOAc al 75 %/hexanos, EtOAc al 100 % después MeOH al 10 %/EtOAc dieron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (177 mg, 0,49 mmol, 95 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,98 - 2,26 (m, a, 2H), 2,34 (s, a, 3H), 3,18 - 3,73 (m, a, 4H), 3,82 - 4,30 (m, a, 2H), 7,33 (s, a, 1H), 7,43 (s, a, 1H). RMN <sup>13</sup>C 7,6, 24,6 (a), 37,1 - 47,2 (a), 50,1, 50,5, 114,5 (a), 118,4 (c, J = 271), 127,8, 129,2, 131,2, 139,5, 154,9 (c, J = 40), 157,6, 162,9. RMN <sup>19</sup>F -63,2. CL/EM 6,29 min, [M+1]<sup>+</sup> 359.

35

40

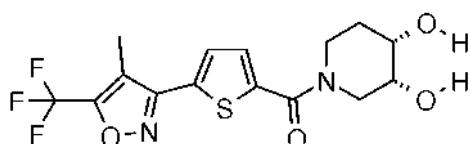
**Ejemplo 86**

*(±)(trans)-3,4-Dihidroxi-piperidin-1-i)-[5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-metanona*

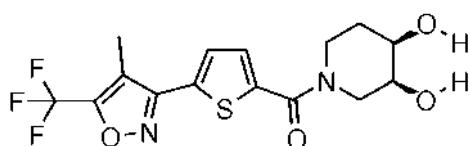
Una solución de [5-(4-metil-5-trifluorometil-isoxazol-3-il)-tiofen-2-il]-[7-oxa-3-aza-biciclo[4.1.0]hept-3-il]-metanona (93 mg, 0,26 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (4 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se trató con nitrato amónico de cerio (IV) (cat.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 h, momento en el que el análisis de CL/EM confirmó la conversión completa del material de partida (6,29 min, MH<sup>+</sup> = 359) para dar el producto (5,53 min, MH<sup>+</sup> = 377).

Después, la mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y agua (10 ml) y la porción acuosa se extrajo adicionalmente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto.

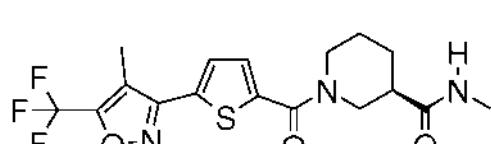
La cromatografía en columna de gradiente sobre sílice eluyendo con EtOAc al 100 %, después MeOH al 5 %/EtOAc dio el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (72 mg, 0,19 mmol, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) 1,48 - 1,63 (m, a, 1H), 1,99 - 2,14 (m, a, 1H), 2,39 (s, a, 3H), 3,32 - 3,72 (m, a, 4H), 3,87 - 4,19 (m, a, 2H), 7,50 (s, a, 1H), 7,59 (s, a, 1H). RMN <sup>13</sup>C 8,0, 30,3 - 33,0 (a), 40,5 - 43,8 (a), 71,7, 72,1 (a), 116,6 (a), 120,2 (c, J = 270), 129,8, 131,0, 132,5, 140,8, 155,8 (c, J = 41), 159,3, 164,9. RMN <sup>19</sup>F -64,7. CL/EM 5,53 min, [M+1]<sup>+</sup> 377.

**Ejemplo 87**

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y (3R,4S)-3,4-piperidinadiol (CAS [135501-61-0]) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF/DMF (4 ml/1 ml) de trietilamina y (3R,4S)-3,4-piperidindiol (2 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua. Después, los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con una solución acuosa 1 N de HCl, seguido de agua. El material se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (304 mg, 81 %). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d6) 1,53 - 1,60 (m, 1 H), 1,65-1,71 (m, 1 H), 2,34 (d, J = 1,3, 3 H), 3,10-4,00 (m a, 6 H), 4,70 (d, J = 4,4, 1 H), 4,81 (d, J = 4,0, 1 H), 7,54 (s a, 1 H), 7,65 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -62,2. CL/EM 5,44 min, [M+1]<sup>+</sup> 377.

**Ejemplo 88**

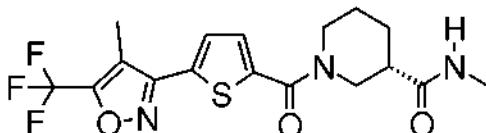
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y (3S,4R)-3,4-piperidindiol (CAS [868051-84-7]) de la misma manera que el isómero (3R, 4S) (Ejemplo 87) para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (303 mg, 81 %). CL/EM 5,43 min, [M+1]<sup>+</sup> 377.

**Ejemplo 89**

CL/EM 5,43 min, [M+1]<sup>+</sup> 377.

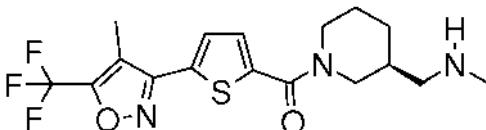
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y (3R)-N-metilpiperidin-3-carboxamida (Ejemplo preparativo 31) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido se añadió a una solución en THF de trietilamina y (3R)-N-metilpiperidin-3-carboxamida. Después de 3 h, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y se filtró con la ayuda de agua. Despues, los sólidos resultantes se lavaron con una solución acuosa 1 N de HCl, seguido de agua. El material se secó al aire para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (157 mg, 86 %). CL/EM 6,00 min, [M+1]<sup>+</sup> 402.

5

**Ejemplo 90**

10 (3S)-N-metil-1-((5-[4-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tien-2-il)carbonil)piperidin-3-carboxamida

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y (3S)-N-metilpiperidin-3-carboxamida (Ejemplo preparativo 32) de la misma manera que el isómero 3R (Ejemplo 89) para proporcionar el producto en forma de un sólido incoloro (303 mg, 81 %). CL/EM 5,88 min, [M+1]<sup>+</sup> 402.

**Ejemplo 91**

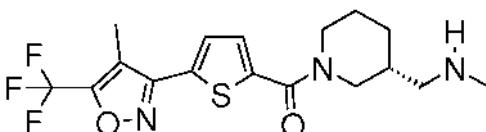
15

15 N-metil-N-((3S)-1-((5-[4-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tien-2-il)carbonil)piperidin-3-il)metil)amina, clorhidrato

Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y metil[(3R)-piperidin-3-ilmetil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo preparativo 33, 298 mg, 1,30 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido (0,90 equiv.) se añadió a una solución en THF de trietilamina y metil[(3R)-piperidin-3-ilmetil]carbamato de terc-butilo. La reacción se dejó en agitación 4 h, después se repartió entre EtOAc (10 ml) y una solución acuosa 1 N de HCl (10 ml). La porción orgánica se lavó con una porción adicional de solución 1 N de HCl (10 ml), seguido de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y salmuera (10 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó para dar un residuo, que se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (40 % después 60 %) como eluyente para proporcionar el intermedio protegido con Boc en forma de un sólido teñido de amarillo (423 mg, 67 %). CL/EM 7,44 min, [M+1]<sup>+</sup> 487. Después, el intermedio se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 ml) y se agitó durante 24 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar un polvo incoloro que fluye libremente (320 mg, 88 %). CL/EM 4,91 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

20

25

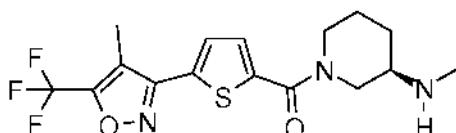
**Ejemplo 92**

30

30 N-metil-N-((3R)-1-((5-[4-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tien-2-il)carbonil)piperidin-3-il)metil)amina, clorhidrato

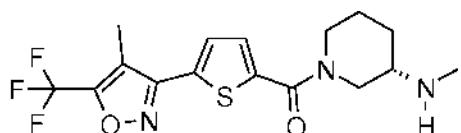
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y metil[(3S)-piperidin-3-ilmetil]carbamato de terc-butilo (Ejemplo preparativo 34, 340 mg, 1,48 mmol) de la misma manera que el isómero 3S (Ejemplo 91) para proporcionar un intermedio protegido con Boc en forma de un aceite incoloro (547 mg, 76 %). CL/EM 7,36 min, [M+1]<sup>+</sup> 487. El producto se obtuvo en forma de un polvo incoloro de flujo libre (440 mg, 93 %). CL/EM 4,82 min, [M+1]<sup>+</sup> 388.

35

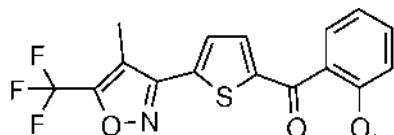
**Ejemplo 93**

**(3R)-N-metil-1-(5-[4-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tien-2-il}carbonil)piperidin-3-amina, clorhidrato**

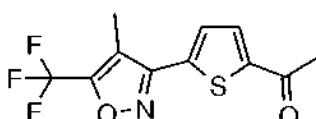
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y metil[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (Ejemplo preparativo 35, rendimiento cuantitativo presumido, 4,48 mmol) por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento B, invirtiendo el orden de adición de manera que el cloruro de ácido sólido (0,90 equiv.) se añadió a una solución en THF de trietilamina y etil[(3R)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (rendimiento cuantitativo presumido, 4,48 mmol). La reacción se dejó en agitación 4 h, se evaporó al vacío y los sólidos se filtraron con la ayuda de agua. Después, los sólidos secados al aire se sometieron a cromatografía en una columna corta de gel de sílice con EtOAc/hexano (75 %) para proporcionar un intermedio protegido con Boc en forma de un sólido incoloro (1,61 g, 76 %). CL/EM 7,33 min, [M+1]<sup>+</sup> 474. Después, el intermedio se trató con una solución 4 N de cloruro de hidrógeno en 1,4,-dioxano (20 ml) y se agitó durante 24 h, tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar un polvo incoloro de flujo libre (1,14 g, 82 %, había sucedido un poco de pérdida de material durante la evaporación rotatoria). CL/EM 4,57 min, [M+1]<sup>+</sup> 374.

**Ejemplo 94****(3S)-N-metil-1-(5-[4-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tien-2-il}carbonil)piperidin-3-amina, clorhidrato**

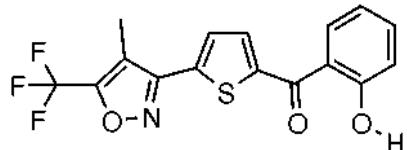
Se preparó a partir de ácido 5-(5-trifluorometil-4-metil-isoxazol-3-il)-tiofeno-2-carboxílico y metil[(3S)-piperidin-3-il]carbamato de terc-butilo (Ejemplo preparativo 36, rendimiento cuantitativo presumido, 4,48 mmol) de la misma manera que el isómero 3R (Ejemplo 93) para proporcionar un intermedio protegido con Boc en forma de un aceite incoloro (1,51 g, 71 %). CL/EM 7,32 min, [M+1]<sup>+</sup> 474. tiempo después del cual, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar un polvo incoloro de flujo libre (1,06 g, 81 %, había sucedido un poco de pérdida de material durante la evaporación rotatoria). CL/EM 4,55 min, [M+1]<sup>+</sup> 374.

**Ejemplo 95****(2-metoxifenil){5-[4-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tien-2-il}metanona**

Se preparó a partir de 4-metil-3-tiofen-2-il-5-trifluorometil-isoxazol y cloruro de 2-metoxibenzoilo por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (15 después 25 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido teñido de amarillo (100 mg, 54 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,39 (d, J = 1,3, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 7,01-7,08 (m, 2 H), 7,27-7,54 (m, 4 H). RMN <sup>13</sup>C 8,0, 55,9, 111,9, 115,9 (c, J = 151), 120,7, 128,2, 129,0, 129,6, 132,7, 135,0, 136,3, 147,1, 155,4 (c, J = 41), 157,3, 158,0, 188,2. RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 7,50 min, [M+1]<sup>+</sup> 368.

**Ejemplo 96****1-{5-[4-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tien-2-il}etanona**

Se preparó a partir de 4-metil-3-tiofen-2-il-5-trifluorometil-isoxazol y cloruro de 2-acetoxibenzoilo por el procedimiento descrito en el Ejemplo 3. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (15 después 25 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido de color castaño (80 mg, 58 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,39 (d, J = 1,3, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 7,57 (d, J = 4,0, 1 H), 7,74 (d, J = 4,0, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -63,1. CL/EM 7,82 min, [M+1]<sup>+</sup> 276.

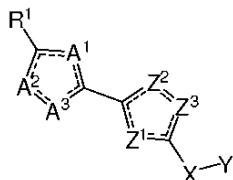
**Ejemplo 97**

(2-hidroxifenil){5-[4-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tien-2-il}metanona

- Una solución de (2-metoxifenil){5-[4-metil-5-(trifluorometil)isoxazol-3-il]tien-2-il}metanona (Ejemplo 95, 37 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (2 ml) a - 78 °C se trató con tribromuro de boro (100 µl de una solución 1 M de diclorometano, 0,1 mol) y se dejó calentar a 0 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 h. Después de ese tiempo, la reacción se interrumpió con agua (3 ml) y se repartió entre agua (10 ml) y EtOAc (10 ml). El extracto orgánico se lavó con una solución de salmuera (10 ml), después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexanos (20 %) como eluyente para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillo (29 mg, 82 %). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 2,92 (d, J = 1,8, 3 H), 7,46-7,76 (m, 2 H), 8,03-8,08 (m, 1 H), 8,12 (d, J = 4,0, 1 H), 8,28 (d, J = 4,0, 1 H), 8,46 (dd, J = 8,4, 1,8, 1 H), 11,50 (s, 1 H). RMN <sup>19</sup>F -63,1.

## REIVINDICACIONES

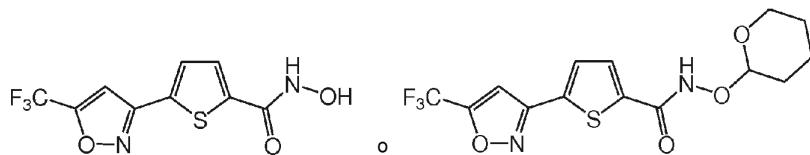
1. Un compuesto de fórmula **Ia**:



(Ia)

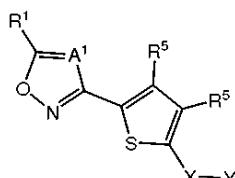
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que:

- R<sup>1</sup>** se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>h</sub>**; cada **R<sub>h</sub>** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, ciano, nitro y -OH;
- A<sup>1</sup>** es N (nitrógeno) o CR<sup>2</sup>;
- A<sup>2</sup>** y **A<sup>3</sup>** son cada uno independientemente O (oxígeno) o N (nitrógeno), con la condición de que cuando **A<sup>2</sup>** es O, **A<sup>3</sup>** es N y cuando **A<sup>2</sup>** es N, **A<sup>3</sup>** es O;
- R<sup>2</sup>** es H (hidrógeno), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) o arilo opcionalmente sustituido con uno o más halo;
- X es -C(=O)-;
- cada **n** es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;
- cada **z** es independientemente un número entero seleccionado entre 0, 1 y 2;
- Y** es R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, o -C(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>d</sub>**;
- cada **R<sup>4</sup>** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcanoílo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxicarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), heteroarilo, arilo, arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo, heterocicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterocicloalcanoílo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; o cuando **Y** es -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, entonces dos grupos **R<sup>4</sup>** se toman opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-12 miembros, comprendiendo cada uno opcionalmente uno o más grupos de heteroátomos adicionales seleccionados entre O (oxígeno), S(O)<sub>z</sub>, y NR<sub>c</sub>, en el que cada sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>d</sub>**;
- cada **R<sub>a</sub>** y **R<sub>b</sub>** es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o **R<sub>a</sub>** y **R<sub>b</sub>** se toman opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-12 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- cada **R<sub>c</sub>** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heteroarilo, alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilsulfonilo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)-, arilC(O)-, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo, alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(O)-, alquilaminocarbonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y arilaminocarbonilo;
- cada **R<sub>d</sub>** es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, RR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>Nalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, -C(O)NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, -NR<sub>e</sub>C(O)R<sub>g</sub>, arilC(O)NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, -C(O)OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo, arilo, heterocicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sub>e</sub>S(O)<sub>z</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sub>e</sub>S(O)<sub>z</sub>arilo, -NR<sub>e</sub>C(O)NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>, -NR<sub>e</sub>C(O)OR<sub>f</sub>, u -OC(O)NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>; cada **R<sub>e</sub>** es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o heteroarilo;
- Z<sup>1</sup> es S (azufre);
- Z<sup>2</sup>, y Z<sup>3</sup> son cada uno independientemente O (oxígeno), N (nitrógeno), S (azufre) o CR<sup>5</sup>;
- cada **R<sup>5</sup>** es independientemente H (hidrógeno), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);
- cada **R<sub>f</sub>** y **R<sub>g</sub>** es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o heteroarilo, o **R<sub>f</sub>** y **R<sub>g</sub>** se toman opcionalmente junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-12 miembros, comprendiendo cada uno opcionalmente uno o más grupos de heteroátomos adicionales seleccionados entre O (oxígeno), S(O)<sub>z</sub>, y NR<sub>c</sub>, en el que cada sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>q</sub>**;
- cada **R<sub>q</sub>** es independientemente halo, ciano, nitro, oxo, COOH, RR<sub>j</sub>Nalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>j</sub>, -C(O)NR<sub>f</sub>R<sub>j</sub>, -NR<sub>k</sub>C(O)R<sub>j</sub>, arilC(O)NR<sub>f</sub>R<sub>j</sub>, -C(O)OH, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo, arilo, heterocicloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sub>e</sub>S(O)<sub>z</sub>alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sub>k</sub>S(O)<sub>z</sub>arilo, -NR<sub>k</sub>C(O)OR<sub>i</sub>, u -OC(O)NR<sub>f</sub>R<sub>j</sub>;
- cada **R<sub>i</sub>** es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o heteroarilo;
- cada **R<sub>i</sub>** y **R<sub>j</sub>** es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo o heteroarilo;
- la línea discontinua representa un doble enlace opcional, en el que el anillo que comprende A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, y A<sup>3</sup> es heteroaromático; y
- la línea discontinua representa un doble enlace opcional, en el que el anillo que comprende Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>3</sup> es heteroaromático; con la condición de que el compuesto de fórmula **(Ia)** no sea:

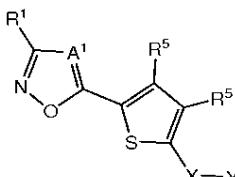


2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que **Y** es  $-N(R^4)_2$ ; y los dos grupos **R<sup>4</sup>** se toman junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un sistema de anillo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-12 miembros, comprendiendo cada uno opcionalmente uno o más grupos de heteroátomos adicionales seleccionados entre O (oxígeno), S(O)<sub>z</sub>, y NR<sub>c</sub>, en el que cada sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>d</sub>**.

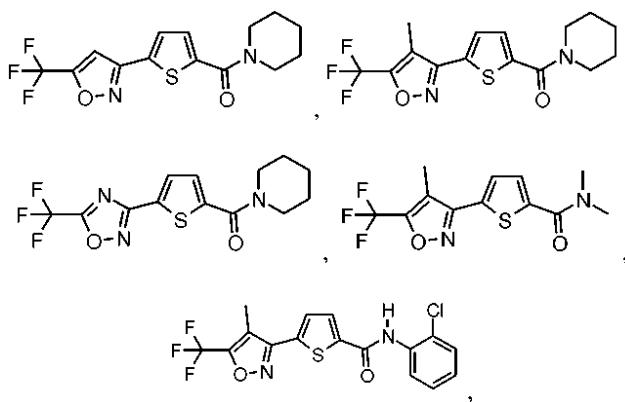
- 5       3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que **Y** es  $-N(R^4)_2$  opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>d</sub>**.
- 10      4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  $-N(R^4)_2$  es piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más **R<sub>d</sub>**.
6. El compuesto de la reivindicación 1, con la condición de que cuando **Y** es  $-N(R^4)_2$ , entonces **R<sup>4</sup>** no es un 7-azabiciclo[2,2,1]heptano o 1-azabiciclo[2,2,2]octano, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 que tiene la fórmula:

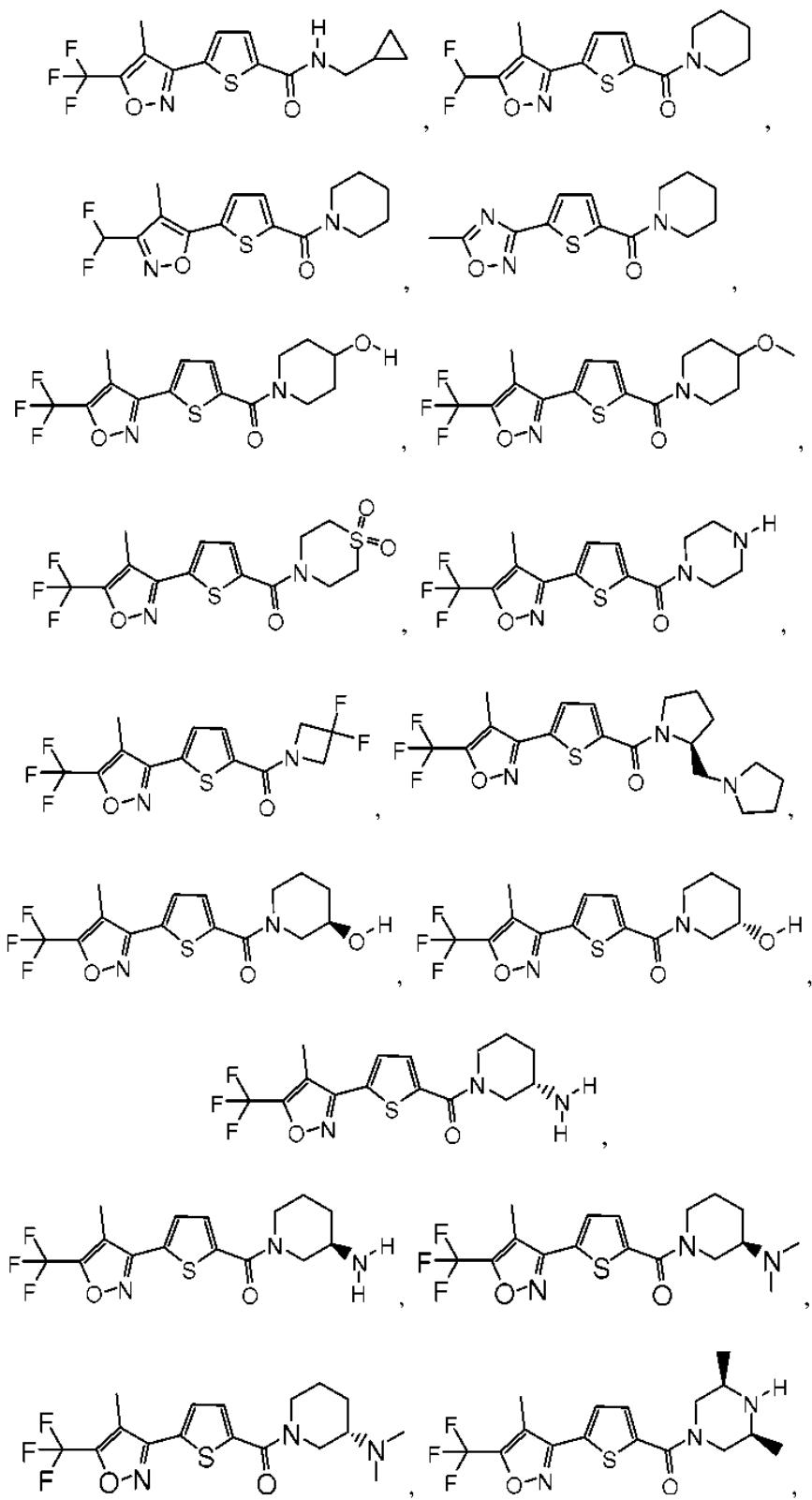


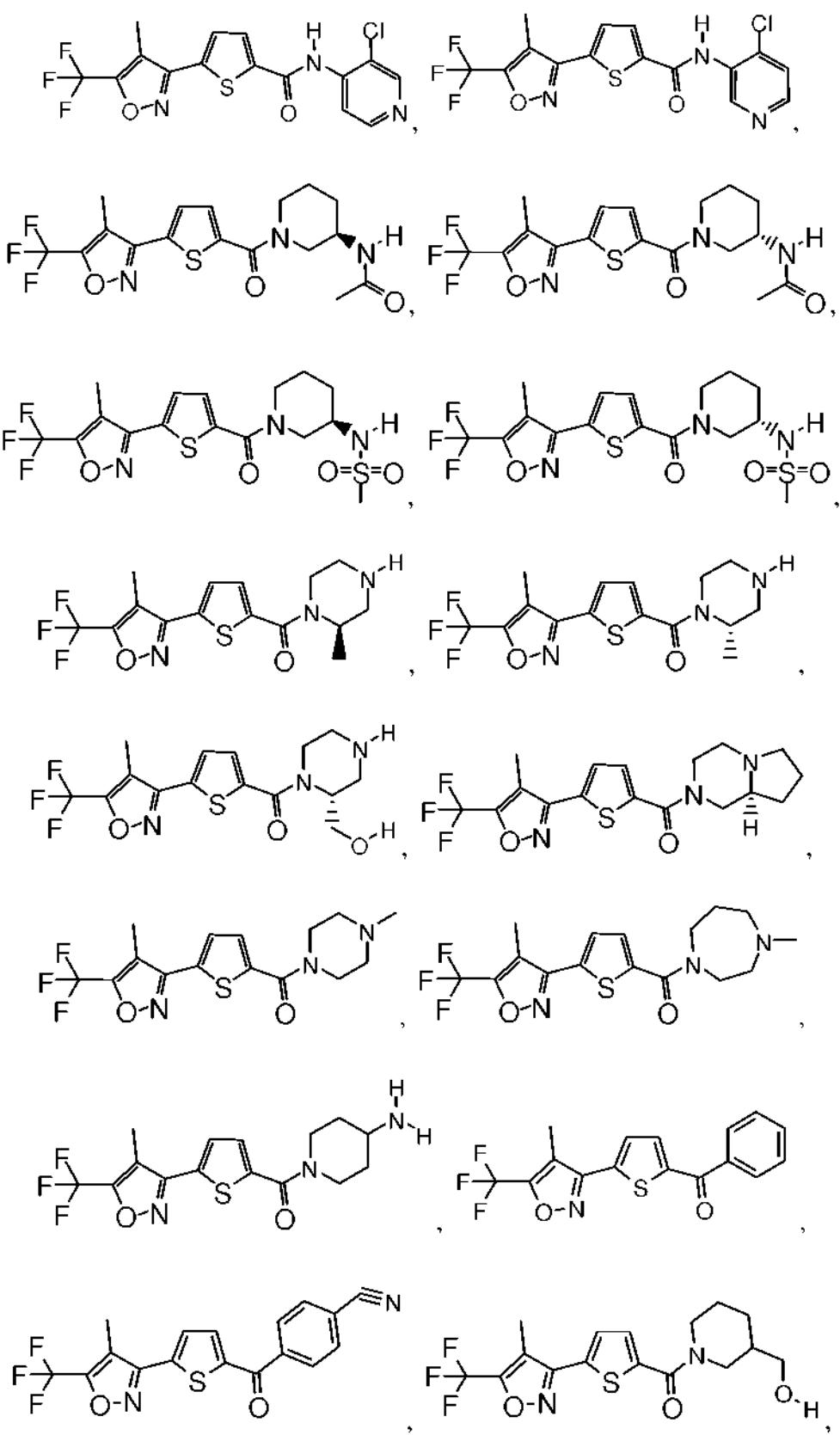
- 15      o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que **X** es  $-C(=O)$ .
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4 que tiene la fórmula:

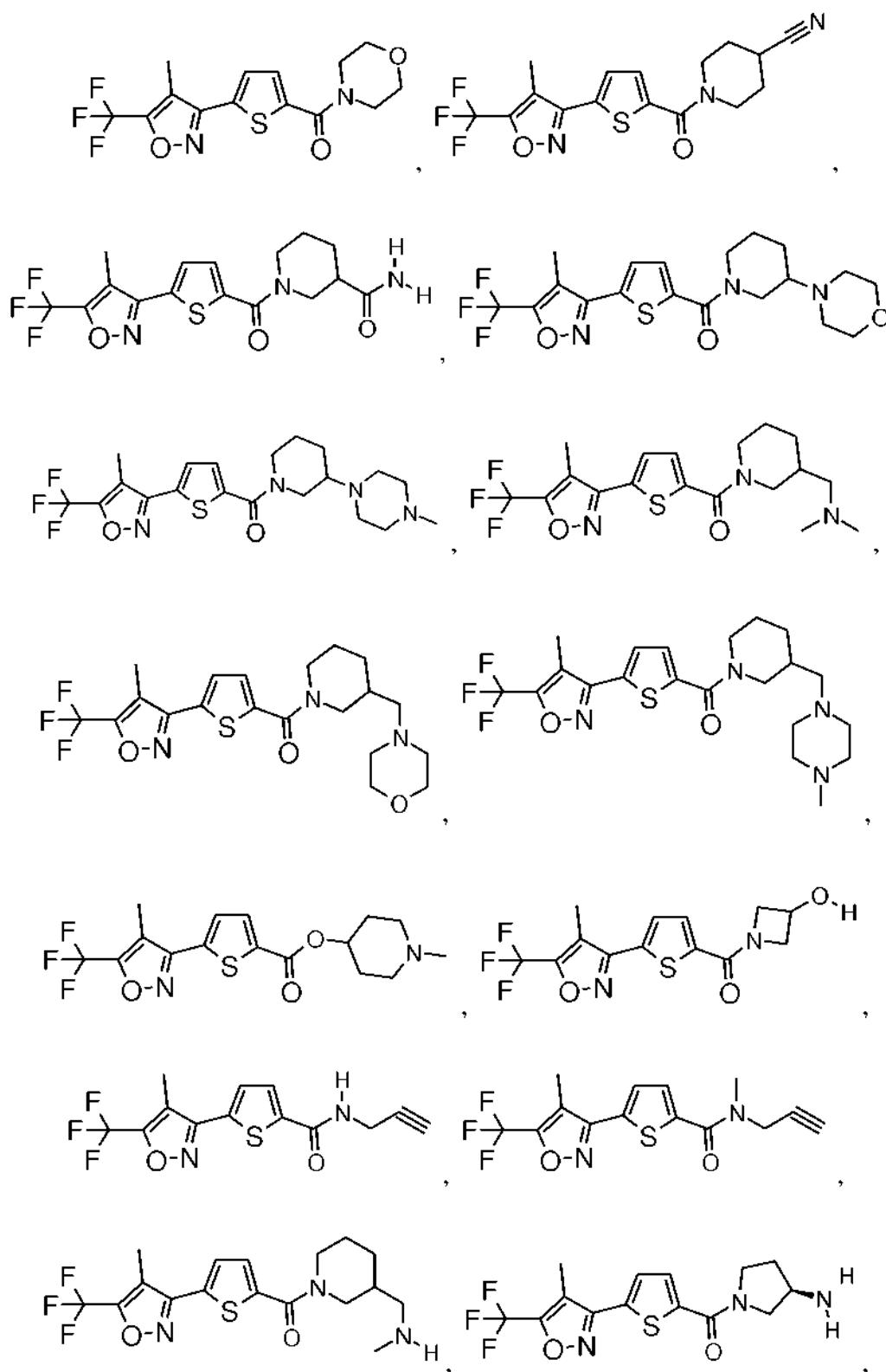


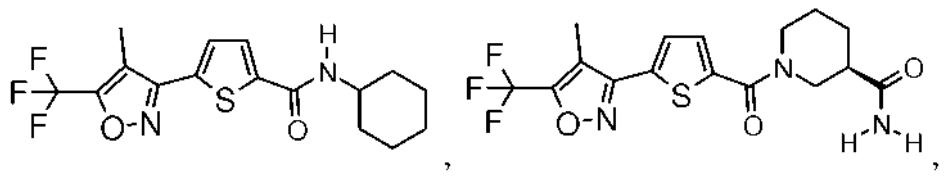
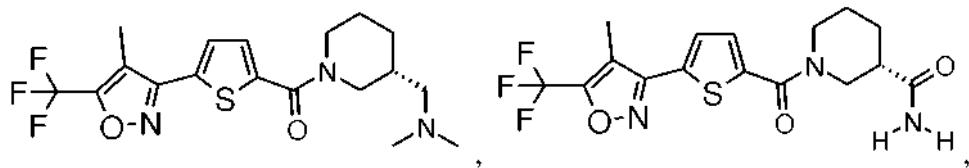
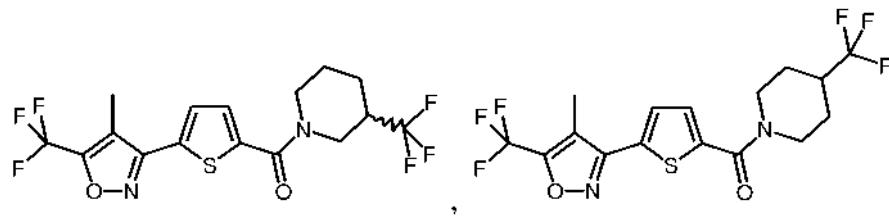
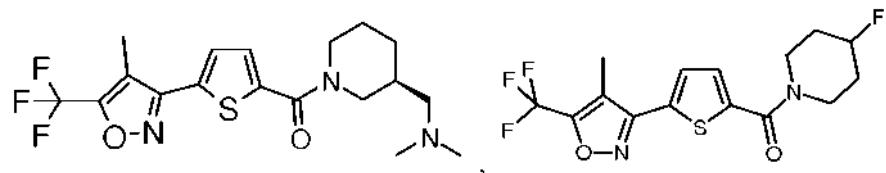
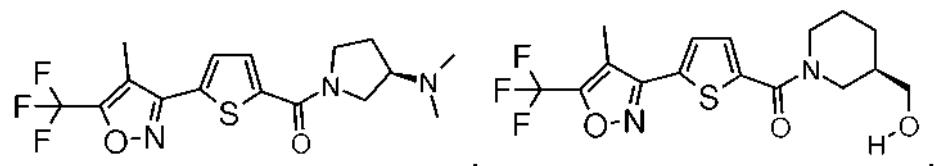
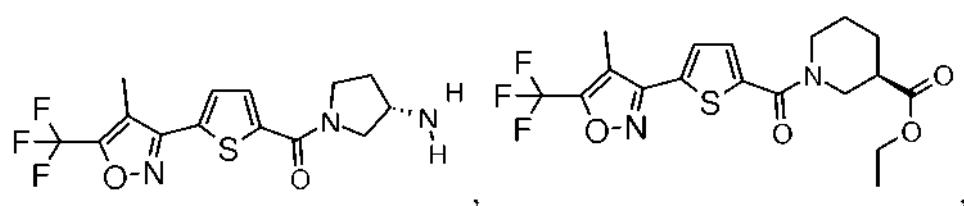
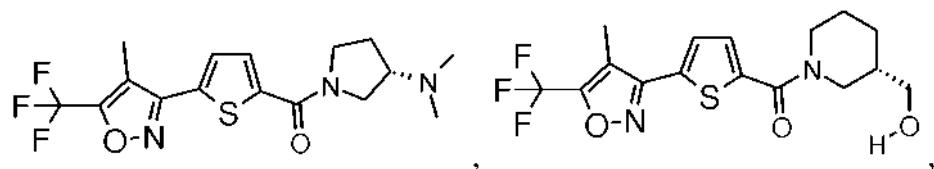
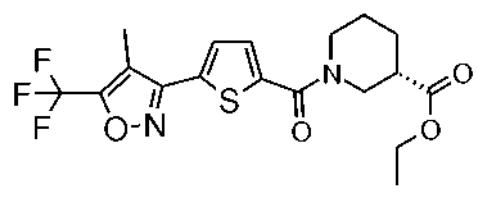
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20      10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que **X** es  $-C(=O)$ .
11. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo el grupo que consiste en

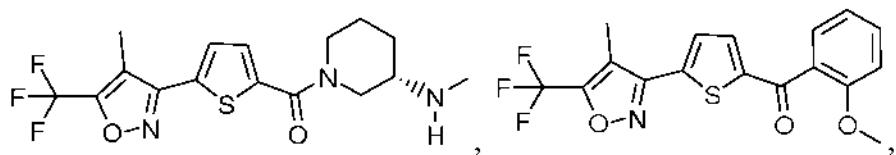
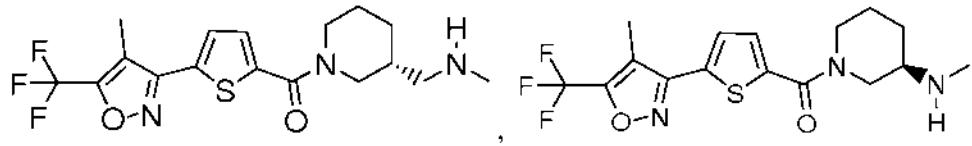
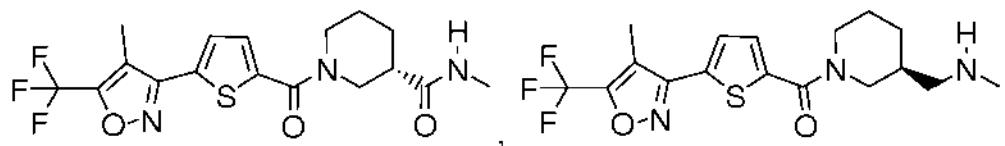
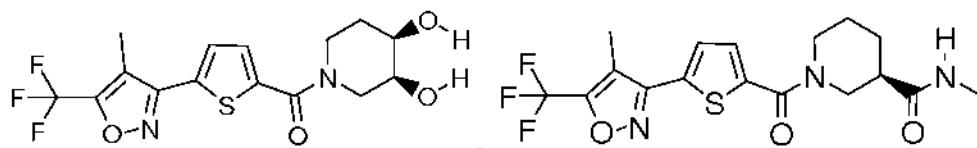
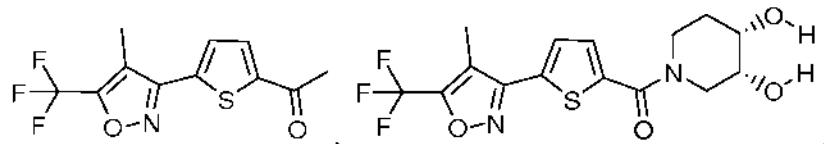
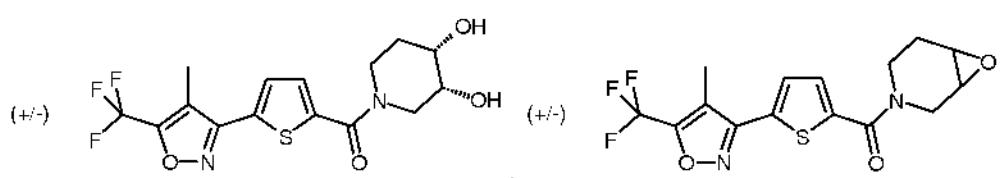
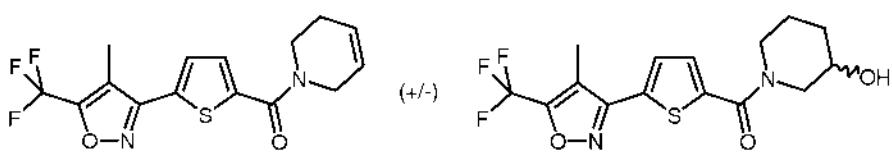
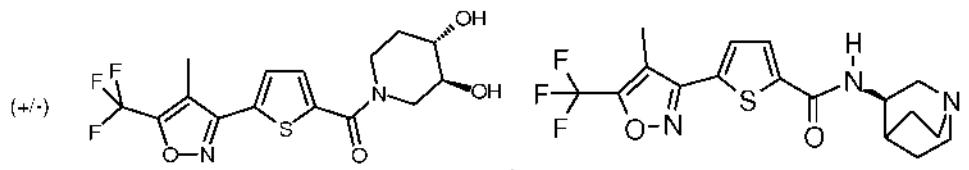
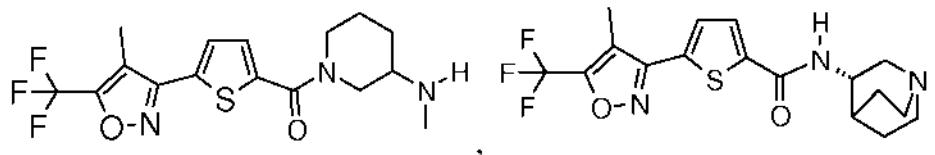




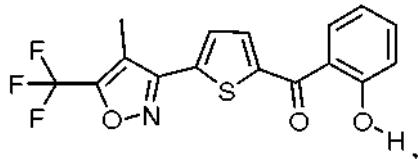




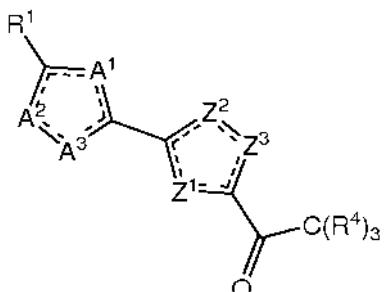




y



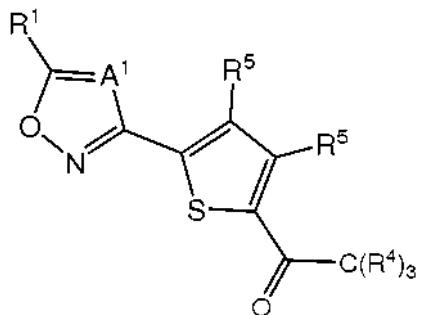
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula **Id**:

5

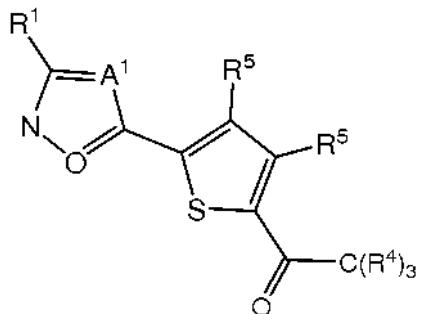
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que:Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>3</sup> son cada uno independientemente O (oxígeno), N (nitrógeno), S (azufre) o CR<sup>5</sup>, con la condición de que al menos uno de Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>3</sup> no sea CR<sup>5</sup>;10 cada R<sup>5</sup> es independientemente H (hidrógeno) o arilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);  
en el que el anillo que comprende A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, y A<sup>3</sup> es heteroaromático y el anillo que comprende Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, y Z<sup>3</sup> es heteroaromático.

13. El compuesto de la reivindicación 12, que tiene la fórmula:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 12, que tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

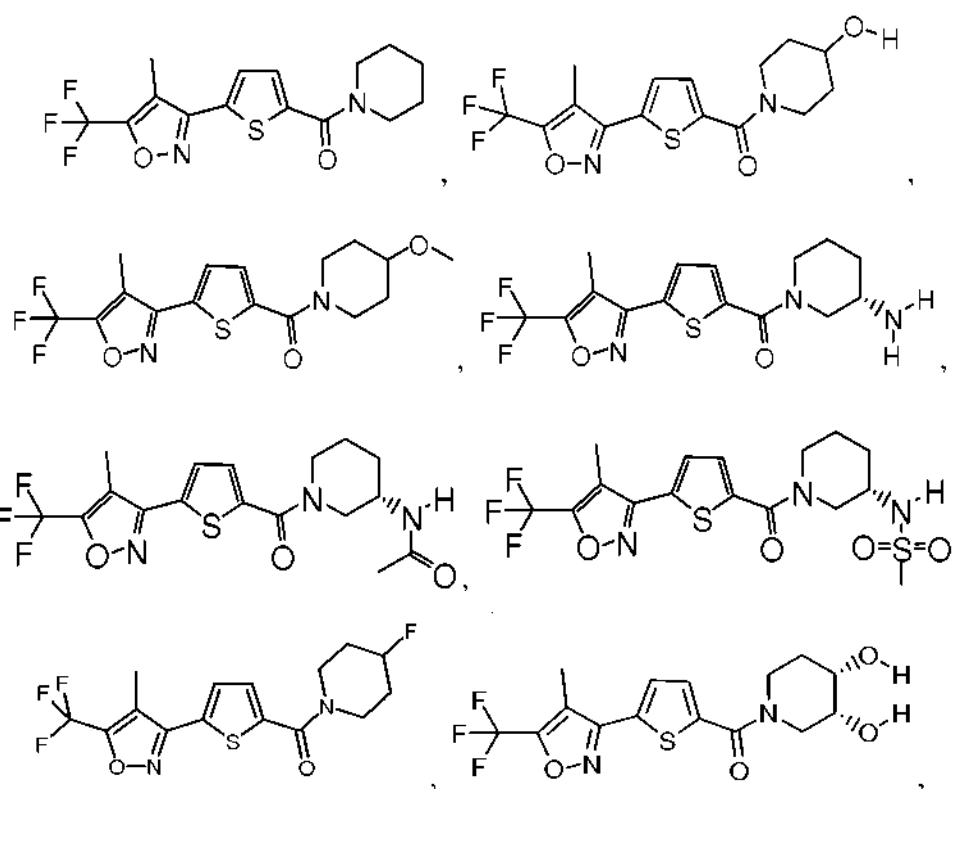
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un procedimiento de preparación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12, que comprende:

- 5 a) desproteger un compuesto correspondiente que comprende uno o más grupos protectores para proporcionar el compuesto; y  
b) formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

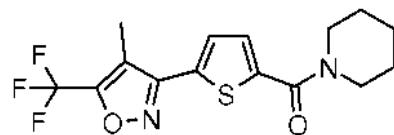
17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 12 para inhibir una o más enzimas monoamina oxidasa (MAO) en un animal y mejorar la función cognitiva, tratar el deterioro de la memoria o tratar un trastorno psiquiátrico, en el que el trastorno psiquiátrico es deterioro de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastorno de déficit de atención, depresión, un trastorno psicótico, un trastorno neurológico o un trastorno neurótico, o en el que el trastorno psiquiátrico está asociado con traumatismo craneal, traumatismo cerebral o enfermedad cerebrovascular, preferentemente el animal es un animal sano o un animal envejecido, en el que el animal puede tener un trastorno del sistema nervioso central, traumatismo craneal, traumatismo cerebral, enfermedad cerebrovascular o depresión.

18. El compuesto de la reivindicación 11, seleccionado entre el grupo que consiste en:



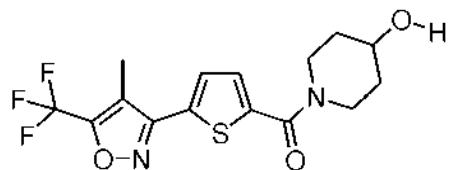
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 11, que tiene la estructura:



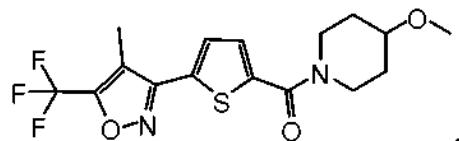
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 11, que tiene la estructura:



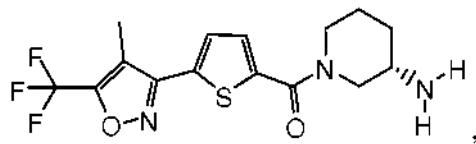
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 11, que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 11, que tiene la estructura:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.