



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

(21) **PI0620146-6 A2**

(22) Data de Depósito: 13/12/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 413/04
C07D 413/14
A61K 31/4245
A61K 31/4439
A61P 25/28

(54) Título: DERIVADOS DE ARIL-ISOXAZOLO-4-IL-
OXADIAZOL, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO
DOS REFERIDOS DERIVADOS, MEDICAMENTO QUE
OS CONTÉM E USOS DE UM DESSES DERIVADOS

(30) Prioridade Unionista: 23/12/2005 EP 05 112956.7

(73) Titular(es): F. Hoffmann -La Roche AG

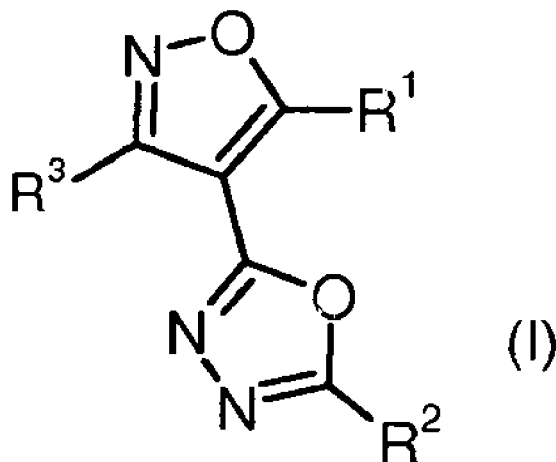
(72) Inventor(es): Andreas Koblet, Andrew Thomas, Bernd
Buettelmann, Bo Han, Henner Knust

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemens, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006069625 de
13/12/2006

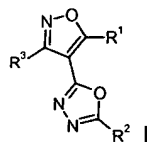
(87) Publicação Internacional: WO 2007/071598 de
28/06/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE ARIL-ISOXAZOLO-4-IL-
OXADIAZOL, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS
REFERIDOS DERIVADOS, MEDICAMENTO QUE OS CONTÉM E
USOS DE UM DESSES DE-RIVADOS. A presente invenção refere-se
a derivados de isoxazoi-4-il- oxadiazol de fórmula na qual R¹ é
hidrogênio, halogênio, arila, heterociclila, heteroarila, ciano, alquila
inferior, -(CH₂) n-cicloalquila, -(CH₂) n-N(R) 2, -(CH₂) n-O-alquila
inferior, ou -(CH₂) n-OH; n é 0,1 ou 2 R é hidrogênio ou alquila inferior;
R² é cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, que são
opionalmente substituídas por um ou mais substituintes, selecionados
a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior,
alcóxi inferi- or, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior
substituída por halogênio, G(O)O-aquíiia inferior, alquilsuifonila inferior,
NR^aR^b, -G(O)- NR^aR^b, -C(O)-heterociclila, benzilóxi, heterociclila
opionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou
é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior; e R^b são
independentemente hidrogênio, alquilsuifonila inferi- or, -C(O)H, -(CH₂)
n-N(R)2, -(CH₂) n-O-alquila inferior, -(CH₂) n-S-alquila inferior, -(GH₂)_n-
S(O) 2-alquila inferior, heteroarilsulfonila, alquila inferior, -(CH₂) n-
heterociclila, opcionalmente substituída por alquila inferior, ou é -(CH₂)
n-cicloalquila, -(CH₂) n-heteroarila, -(CH₂) n-OH, -(CO)-R', no qual R' é
alquila inferior, cicloalquila ou heteroarila; R³ é arila ou heteroarila, que
são opcionalmente substituídas por halogênio ou alquila inferior
substituída por halogênio; bem como sais de adição de ácido
farmaceuticamente aceitáveis destes. Verificou-se que esta classe de
compostos mostra alta afinidade e seletividade para locais de ligação
de receptor GABA A α5, e pode ser útil como intensificador cognitivo,
ou para o tratamento de enfermidades cognitivas similares à doença
de Alzheimer.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE ARIL-ISOXAZOLO-4-IL-OXADIAZOL, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS REFERIDOS DERIVADOS, MEDICAMENTO QUE OS CONTÉM E USOS DE UM DESSES DERIVADOS**".

5 A presente invenção se refere a derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula



no qual

10 R^1 é hidrogênio, halogênio, arila, heterociclila, heteroarila, ciano, alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquila, $-(CH_2)_n$ -N(R)₂, $-(CH_2)_n$ -O-alquila inferior ou $-(CH_2)_n$ -OH;

n é 0, 1 ou 2

R é hidrogênio ou alquila inferior;

15 R^2 é cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, que são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-C(O)$ -heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior;

20 R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquilsulfonila inferior, $-C(O)H$, $-(CH_2)_n$ -N(R)₂, $-(CH_2)_n$ -O-alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -S-alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -S(O)₂-alquila inferior, heteroarilsulfonila, alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -heterociclila, opcionalmente substituída por alquila inferior, ou é $-(CH_2)_n$ -cicloalquila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, $-(CH_2)_n$ -OH, $-(CO)-R'$, no qual R' é alquila inferior, cicloalquila ou heteroarila;

25 R^3 é arila ou heteroarila, que são opcionalmente substituídas por halogênio ou alquila inferior substituídos por halogênio; bem como sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes.

30 Verificou-se que esta classe de compostos mostra alta afinidade

e seletividade para locais de ligação de receptor GABA A $\alpha 5$, e pode ser útil como intensificador cognitivo, ou para o tratamento de enfermidades cognitivas similares à doença de Alzheimer.

Os receptores para o maior neurotransmissor inibitório, ácido gama-aminobutírico (GABA), são divididos em duas classes principais: (1) receptores GABA A, que são membros da superfamília de canal de íon preso por ligante, e (2) receptores GABA B, que são membros da família de receptor ligada por G-proteína. O complexo de receptor GABA A que é um polímero heteropentamérico ligado à membrana é composto principalmente de subunidades α , β e γ .

Atualmente um número total de 21 subunidades do receptor GABA A tem sido clonado e sequenciado. Três tipos de subunidades (α , β e γ) são requeridos para a construção de receptores GABA A recombinantes que mais proximamente imitam as funções bioquímicas, eletrofisiológicas e farmacológicas de receptores GABA A nativos obtidos de células de cérebro de mamífero. Existe forte evidência que os locais de ligação de benzodiazepina assentam entre as subunidades α e γ . Entre os receptores GABA A recombinantes, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, imita muitos efeitos dos subtipos-I BzR do tipo clássico, pelo que os canais de íon $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ e $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ são denominados tipo II BzR.

Foi mostrado por McNamara e Skelton em Psychobiology, 21:101-108, que o agonista β -CCM inverso de receptor de benzodiazepina intensifica a aprendizagem espacial na "watermaze de Morris". Contudo, β -CCM e outros agonistas inversos de receptor de benzodiazepina convencionais são pró-convulsivos ou convulsivos o que impede seu uso como agentes de intensificação de cognição em seres humanos. Em adição, estes compostos são não-seletivos dentro das subunidades de receptor GABA A, pelo que um agonista inverso parcial ou total de receptor GABA A ($\alpha 5$ que é relativamente livre de atividade em locais de ligação de receptor GABA A $\alpha 1$ e/ou $\alpha 2$ e/ou $\alpha 3$ podem ser usados para proporcionar um medicamento que é útil para intensificação de cognição com atividade pró-convulsiva reduzida ou nenhuma. É também possível usar agonistas inversos GABA A ($\alpha 5$ que não

são livres de atividade nos locais de ligação de receptor GABA A (1 e/ou (2 e/ou (3, mas que são funcionalmente seletivos para subunidades contendo $\alpha 5$. Contudo, agonistas inversos que são seletivos para subunidades GABA A $\alpha 5$ e são relativamente livres de atividade em locais de ligação de receptor GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$ são preferidos.

Os objetivos da presente invenção são compostos de fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis, a preparação dos compostos acima mencionados, medicamentos contendo os mesmos e sua fabricação, bem como o uso dos compostos acima mencionados no controle ou prevenção de doenças, especialmente de doenças e distúrbios do tipo referido anteriormente, ou na fabricação de medicamentos correspondentes.

A indicação mais preferida de acordo com a presente invenção é doença de Alzheimer.

As seguintes definições dos termos gerais usados na presente descrição se aplicam independente de se os termos em questão aparecem sozinhos ou em combinação.

Conforme aqui usado, o termo "alquila inferior" denota grupo alquila de cadeia reta ou ramificada contendo de 1-7, preferivelmente de 1 - 4 átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, n-butila, i-butila, t-butila, e similares.

O termo "alcóxi inferior" denota um grupo alquila inferior, conforme definido aqui acima, ligado via um átomo de oxigênio. Exemplos de alcóxi inferior são metóxi e etóxi, bem como aqueles grupos que são especificamente ilustrados com os exemplos dos compostos da invenção daqui por diante.

O termo "alquila inferior ou alcóxi substituído por halogênio" denota um grupo alquila inferior ou alcóxi, conforme definido aqui acima, que é substituído por um ou mais átomos de halogênio, preferivelmente por um, dois ou três átomos de flúor. Exemplos são OCHF_2 , OCF_3 , CF_3 , bem como aqueles grupos que são especificamente ilustrados com os exemplos dos compostos da invenção daqui por diante.

O termo "alquilsulfonila inferior" denota um grupo alquila inferior, conforme definido aqui acima, ligado via um grupo $-\text{S}(\text{O})_2-$. Exemplos de

grupos alquilsulfonila inferior são metilsulfonila e etilsulfonila, bem como aqueles grupos que são especificamente ilustrados com os exemplos dos compostos da invenção daqui por diante.

O termo "heterociclila" denota um anel monocíclico ou bicíclico compreendendo de 1 a 9 átomos de carbono como membros de anel, os outros átomos de membro de anel remanescentes sendo selecionados de um ou mais O, N e S. Grupos heterociclila preferidos são grupos heterocicloalquila de 5 ou 6 membros. Exemplos são piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidina, pirrolidin-2-ona, imidazolidin-2-ona, tetra-hidrofurano, tiomorfolina, tiomorfolina-1-óxido, tiomorfolina-1,1-dióxido, 1-H-benzoimidazol, 1,3-di-hidro-benzolimidazol-2-ona, tetra-hidro-pirano, ou 1,3-dimetil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona, bem como aqueles grupos especificamente ilustrados pelos exemplos aqui abaixo.

O termo "arila" denota um anel de carbono insaturado, por exemplo, um grupo fenila, benzila ou naftila. Um grupo arila preferido é fenila.

O termo "halogênio" denota cloro, iodo, flúor e bromo.

O termo "cicloalquila" denota um anel alquila cíclico, tendo de 3 a 7 átomos de anel de carbono, por exemplo, ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

O termo "heteroarila" denota um anel de um ou dois membros, no qual pelo menos no anel é aromático na natureza, contendo de um a três heteroátomos, tais como átomos de N, O ou S. Exemplos de tais grupos heteroarila aromático são quinolila, indolila, piridinila, triazolila, benzotriazolila, isoxazolila, furanila, tiofenila, benzoimidazolila, di-hidrobenzimidazolil-2-ona, imidazolila, oxazolila, oxadiazolila ou pirazinila, bem como aqueles grupos especificamente ilustrados pelos exemplos aqui abaixo.

O termo "sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis" envolve sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido malêico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-tolueno sulfônico, e similares.

Preferidos são compostos, que têm uma atividade de ligação (hKi) de menos que 400 nM, e são seletivos para subunidades GABA A $\alpha 5$,

e são relativamente livres de atividade nos locais de ligação de receptor GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$. Mais preferidos são compostos que têm uma atividade de ligação (hKi) de menos do que 35 nM na subunidade de GABA A $\alpha 5$.

Em uma certa concretização, os compostos da invenção são
 5 aqueles compostos, nos quais R^2 é arila, que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-C(O)$ -heterociclila,
 10 benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior, e outras definições são conforme acima,
 por exemplo, os seguintes compostos:

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-fenil-[1,3,4]oxadiazol,
 15 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(3-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(4-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(2-etóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 20 2-(2,4-dimetóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol,
 2-(2-metóxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol,
 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,
 25 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
 fenilamina, 2-(2-metóxi-4-metil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol, 2-(2,5-dimetóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol,
 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
 30 fenil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
 fenil}-metil-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,
 (4-{5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-

- il)-3-metóxi-fenil)-ciclopropilmetil-amina,
 ciclopropilmetil-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-amina,
 4-{5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-
 5 il)-3-metóxi-fenilamina,
 N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
 il]-fenil)-bis-metanossulfonil-amina,
 N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
 il]-fenil)-metanossulfonamida,
 10 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
 fenil)-amida de ácido tiofeno-3-carboxílico,
 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol, 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-tiomorfolina,
 15 1,1-dióxido de 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-tiomorfolina,
 1-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
 il]-fenil)-piperidin-4-ol,
 2-(4-metanossulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 20 [1,3,4]oxadiazol,
 2-(3-metanossulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol,
 5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(4-imidazol-1-il-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 25 [1,3,4]oxadiazol,
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,
 2-(4-flúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-
 tiomorfolina,
 30 1,1-dióxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-tiomorfolina,
 1-óxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-
 2-il]-fenil)-tiomorfolina,

- (2S*,6R*)-2,6-dimetil-4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
2-(2-difluorometóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,
5 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-trifluorometóxi-fenil)-
[1,3,4]oxadiazol,
2-(3-flúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
2-(2-benzilóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,
10 1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-
piperidina,
2-(2-metóxi-4-trifluorometil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,
2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-trifluorometil-fenil)-
15 [1,3,4]oxadiazol,
2-(4-difluorometóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,
1-óxido de 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
20 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
benzonitrila,
2-[2-metóxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-
isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
2-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
25 [1,3,4]oxadiazol,
2-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-
[1,3,4]oxadiazol,
2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,
30 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
fenil}-amida de ácido tiofeno-2-sulfônico,
2-sulfônico{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida de de ácido propano,

- {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina,
- {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina,
- 5 1-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperazina,
- 1-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-4-metil-piperazina,
- 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
- 10 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,
- metil éster de ácido 4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico,
- 15 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-dimetil-amina,
- 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,
- 2-(2,4-diflúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
- 20 4-{4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina,
- N-ciclopropil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida,
- 25 N-ciclopropilmetil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida,
- {4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona,
- 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-N-(tetra-
- 30 hidro-piran-4-il)-benzamida,
- {4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina,
- 2-(2,5-diflúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-

- [1,3,4]oxadiazol,
 2-(2,3-diflúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol,
 2-(2-metóxi-4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 5 2-(2-metóxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 10 {4-[5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-ilmetil}-metil-amina,
 N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-acetamida,
 N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-propionamida,
 15 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 {4-[5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-metanol,
 20 4-(4-{5-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,
 4-{3-metóxi-4-[5-(3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
 4-{4-[5-(3,5-difenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina,
 25 4-(4-{5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,
 4-(4-{5-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,
 30 4-(4-{5-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,
 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,

- 4-(3-metóxi-4-{5-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina,
- 4-(3-metóxi-4-{5-[5-metil-3-(4-metil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina,
- 5 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina,
- {4-[5-(2-metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-dimetil-amina,
- 4-{4-[5-(2-metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-morfolina,
- 10 4-(4-{5-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,
- 4-(4-{5-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,
- 15 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-tiofeno-2-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
- etil-{4-[5-(2-metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-amina,
- 4,4-diflúor-1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina,
- 20 4-{3-metóxi-4-[5-(3-fenil-5-pirazol-1-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
- 4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
- 25 4-[5-(2-metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-carbonitrila,
- 4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
- 1,1-dióxido de 4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
- 30 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2,4,5-triflúor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,
- 4-{2,5-diflúor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-

- 2-il]-fenil}-tiomorfolina,
 1,1-dióxido de 4-{2,5-diflúor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-tiofeno-3-il-isoxazol-4-il)-
 5 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
 (2-metóxi-etil)-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina,
 {2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metilsulfanil-etil)-amina,
 10 {2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metanossulfonil-etil)-amina,
 1-(2-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-pirrolidin-2-ona,
 2-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 15 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etanol,
rac-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-amina,
 {2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil-amina,
 20 {2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina,
 1-(2-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-imidazolidin-2-ona,
 N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
 25 il]-fenil}-formamida ou
 N'-(2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina.

Em uma certa concretização, os compostos da invenção são aqueles compostos, nos quais R² é heteroarila, que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, -NR^aR^b, -C(O)-NR^aR^b, -C(O)-

heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior, e as outras definições são conforme acima, por exemplo, o seguintes compostos:

- 5 2-cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
8-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina,
2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-
- 10 benzoimidazol,
5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona,
4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina,
- 15 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,
1,3-dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona,
5-[5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-
- 20 dimetil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona,
2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
4-[4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il]-morfolina,
- 25 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol,
2-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
2-cloro-6-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 30 2,6-dimetóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofeno-2-il-[1,3,4]oxadiazol,
2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofeno-3-il-[1,3,4]oxadiazol,

4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol,
 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,
 5 2-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamino}-etanol,
 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina,
 {5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina,
 10 5'-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol,
 1,1-dióxido de 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina ou
 15 4-{6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-morfolina.

Em uma certa concretização, os compostos da invenção são aqueles compostos, nos quais R^2 é heterociclila, que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-C(O)-$ heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior, e as outras definições conforme acima.

Em uma certa concretização, os compostos da invenção são aqueles compostos, nos quais R^2 é piridinila opcionalmente substituída por halogênio, alcóxi inferior, heterociclila ou NR^aR^b , no qual R^a e R^b são conforme definidos acima, por exemplo, os seguintes compostos:

30 2-cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,

- 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,
- 2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 5 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,
- 2-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 2-cloro-6-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 10 2,6-dimetóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,
- 15 [5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamino}-etanol,
- 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina,
- {5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina,
- 20 5'-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol,
- 1,1-dióxido de 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina ou
- 25 4-{6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-morfolina.

Em uma certa concretização, os compostos da invenção são aqueles compostos, nos quais R^2 é quinolinila, por exemplo, os seguintes compostos:

- 30 8-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina,
- e

4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina.

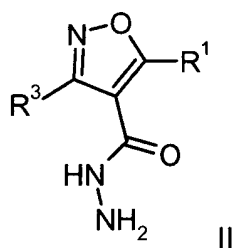
Em uma certa concretização, os compostos da invenção são

aqueles compostos, nos quais R^2 é 1-H-benzoimidazol-5-ila, 1,3-di-hidro-benzolimidazol-2-on-5-ila ou 1,3-dimetil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-on-5-ila, por exemplo, os seguintes compostos: 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol,

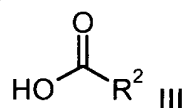
- 5 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona,
 1,3-dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona, e
 5-[5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona.
- 10

Os presentes compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo, por processos descritos abaixo, cujo processo compreende: reagir um composto de fórmula II

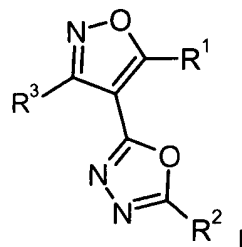
15



com um composto de fórmula III



na presença de oxiclreto fosforoso
 para dar um composto de fórmula

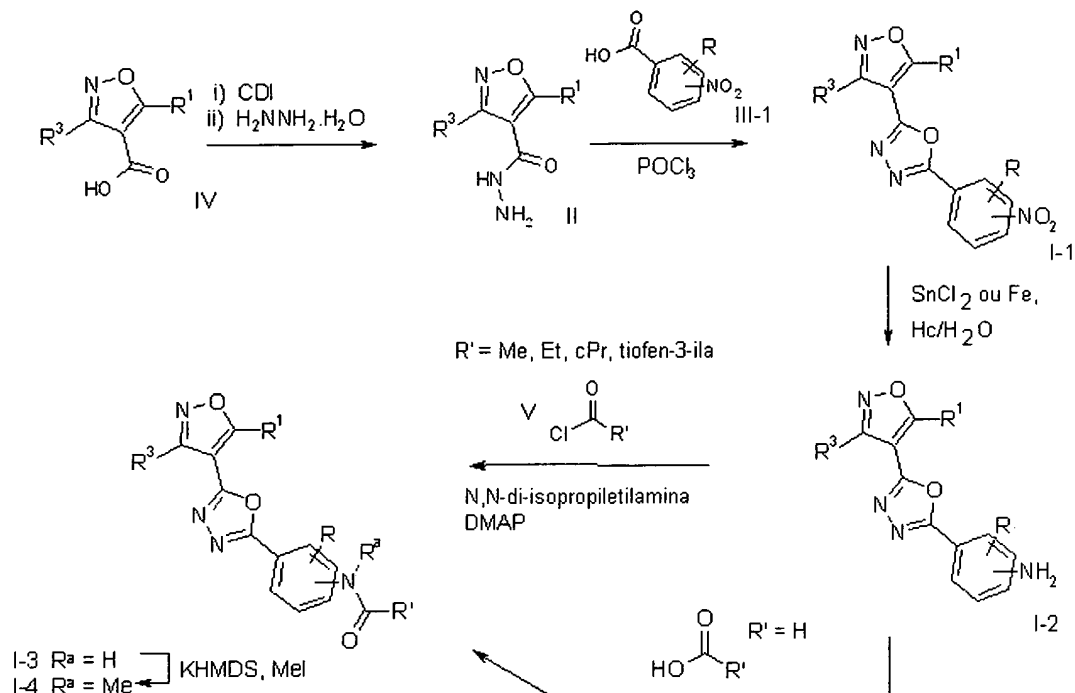


- na qual R^1 , R^2 e R^3 são conforme descritos acima,
 20 e, se desejado, converter um composto de fórmula I em um sal farmaceuticamente aceitável.

Os seguintes esquemas descrevem os processos para prepara-

ção de compostos de fórmula I em maiores detalhes. Todos os materiais de partida são compostos conhecidos, ou podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos na técnica.

Esquema 1

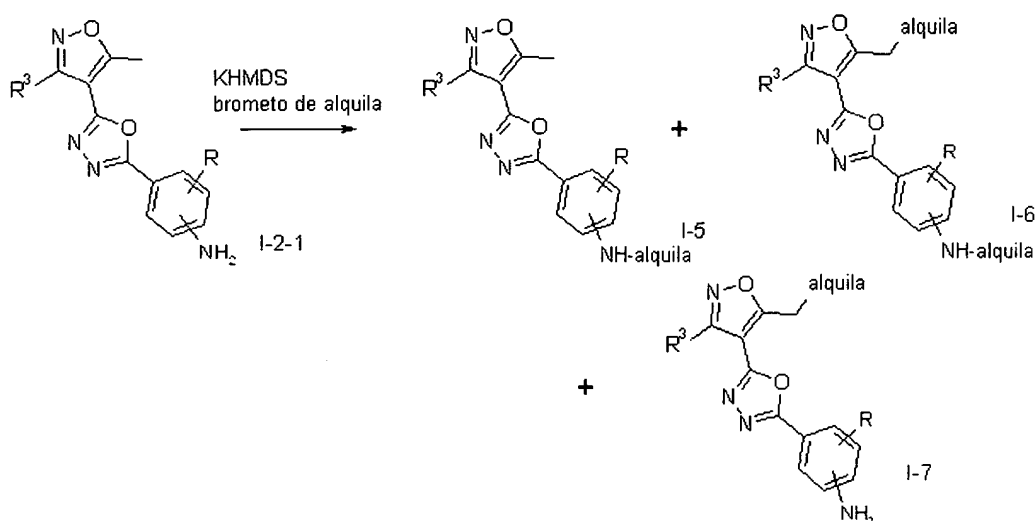


- 5 R é halogênio, ciano, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, -C(O)-NR^aR^b, -C(O)-heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior, e as
- 10 outras definições são conforme acima.

- De acordo com o esquema 1, um composto de fórmula I pode ser preparado conforme segue: ácido carboxílico IV é aquecido em um solvente adequado, por exemplo, THF, com 1,1'-carbonil-di-imidazol antes de
- 15 mono-hidrato de hidrazina ser adicionada a 0 °C. O ácido carboxílico hidrazida II obtido foi aquecido com um ácido III-1 correspondente em oxicloreto fosforoso, proporcionando o oxadiazol I-1 que pode ser adicionalmente transformado com cloreto de estanho (II), ou pó de ferro, em uma mistura de etanol e HCl aquoso em temperatura elevada para as fenil-aminas I-2 correspondentes. As amidas I-3 podem ser obtidas por agitação de fenilaminas
- 20 I-2 com N,N-di-isopropiletilamina, DMAP e cloreto de ácido carboxílico V cor-

respondente em um solvente adequado, por exemplo THF, em temperatura ambiente ou elevada, ou podem ser obtidas pelo aquecimento com um ácido correspondente, por exemplo, ácido fórmico. A alquilação de amida em I-4 é procedida por desprotonação de amidas I-3 com KHMDS em um solvente adequado, por exemplo, THF, seguido pela adição de metiliodeto em temperatura ambiente.

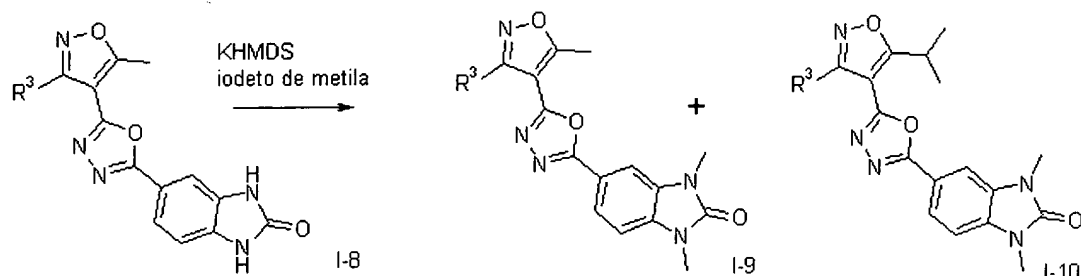
Esquema 2



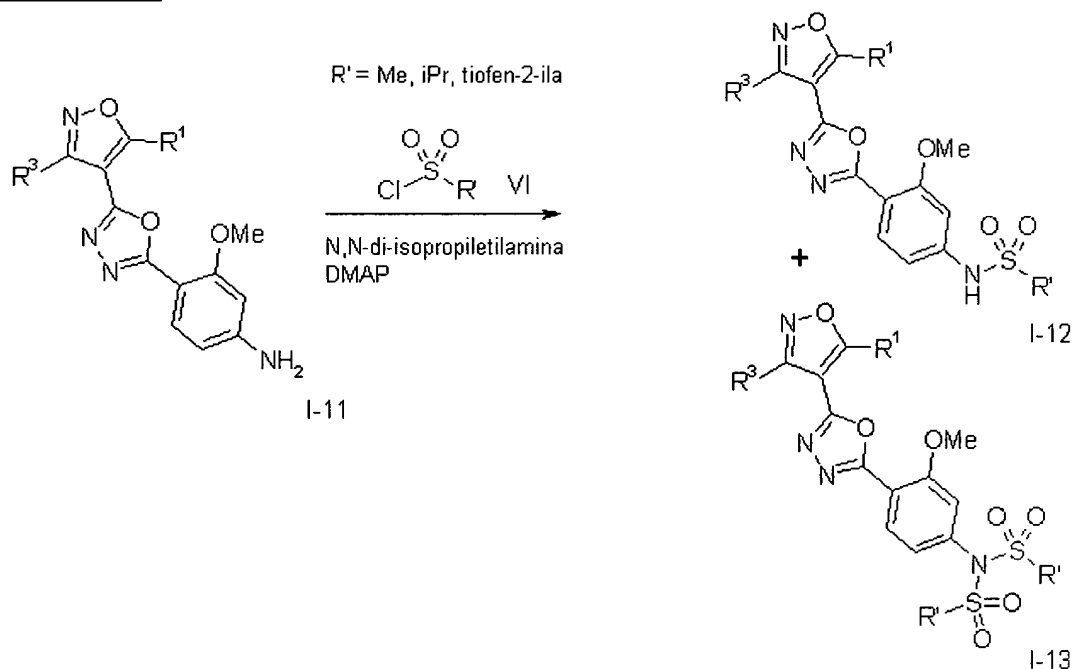
R é conforme definido no esquema 1, e as outras definições são conforme descritas acima.

De acordo com o esquema 2, uma fenil-amina I-2 é tratada com KHMDS e um brometo de alquila apropriado, por exemplo, ciclopropilmetiliodeto, em um solvente adequado, por exemplo, THF, para obter compostos de fórmula I-5, I-6 e I-7.

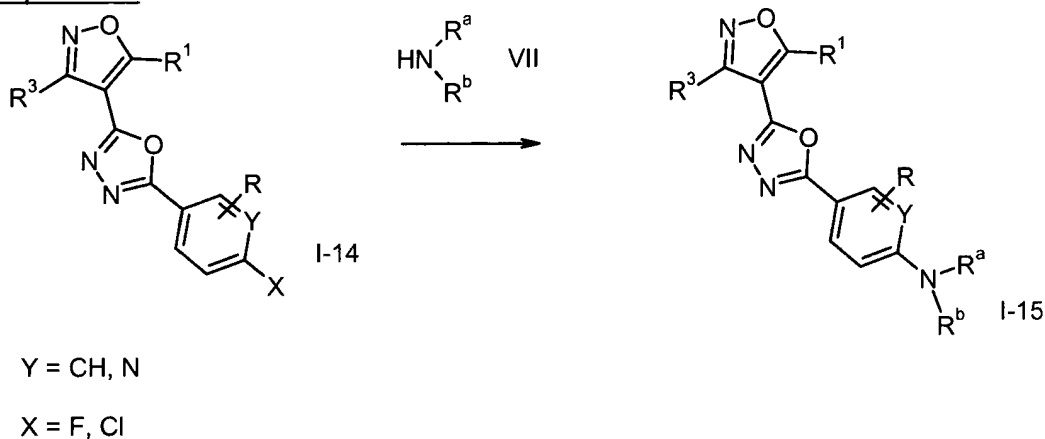
Esquema 3



De acordo com o esquema 3, benzoimidazolona I-8 é tratada com KHMDS e metiliodeto em um solvente adequado, por exemplo, DMF, à temperatura ambiente para obter compostos de fórmula I-9 e I-10.

Esquema 4

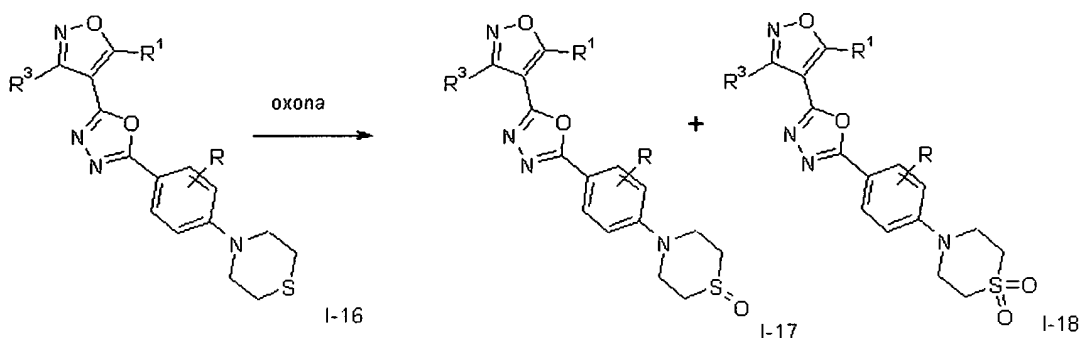
- De acordo com o esquema 4, fenil-amina I-11 é tratada com cloreto de sulfonila VI correspondente na presença de N,N-di-isopropiletilamina e DMAP em um solvente adequado, por exemplo, THF, em temperatura elevada para obter compostos de fórmula I-12 e I-13.

Esquema 5

R é conforme descrito como para o esquema 1, e as outras definições são conforme acima.

- De acordo com o esquema 5, fluoreto de fenila ou cloro-piridina I-14 é tratado com uma amina VII correspondente em um solvente adequado, por exemplo, DMSO, em temperatura elevada para obter compostos de fórmula I-15.

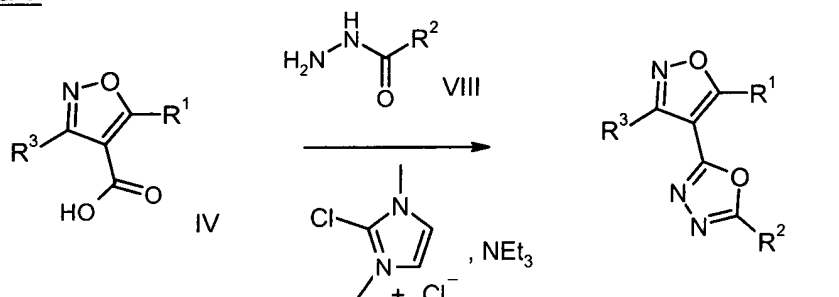
Esquema 6



R é conforme descrito como para o esquema 1, e as outras definições são conforme acima.

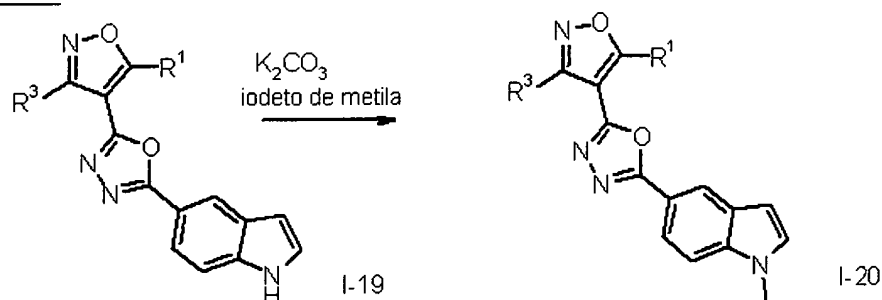
De acordo com o esquema 6, tiomorfolina I-16 é tratada com um agente de oxidação correspondente, por exemplo, oxona ou monopersulfato de potássio, em um solvente adequado, por exemplo, diclorometano, à temperatura elevada para obter compostos de fórmula I-17 e I-18.

Esquema 7



De acordo com o esquema 7, ácido carboxílico IV é tratado com um ácido carboxílico hidrazida VIII correspondente na presença de um agente de desidratação, por exemplo, cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazólio, em um solvente adequado, por exemplo, diclorometano, à temperatura ambiente para obter compostos de fórmula I.

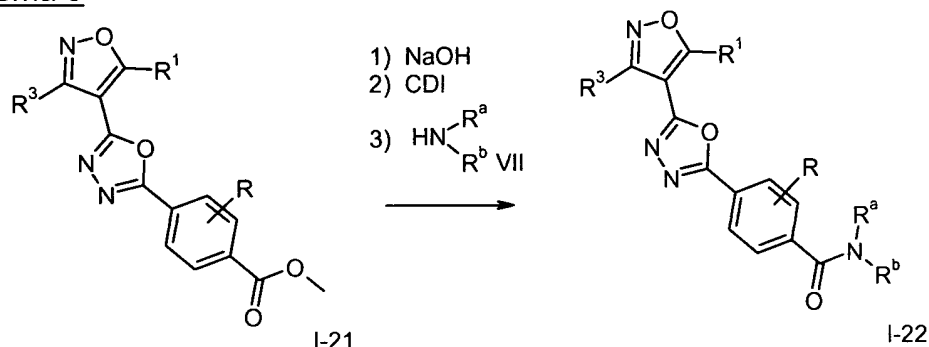
Esquema 8



De acordo com o esquema 8, indol I-19 é tratado com carbonato de potássio e metiliodeto em um solvente adequado, por exemplo, DMF, à

temperatura ambiente, para obter um composto de fórmula I-20.

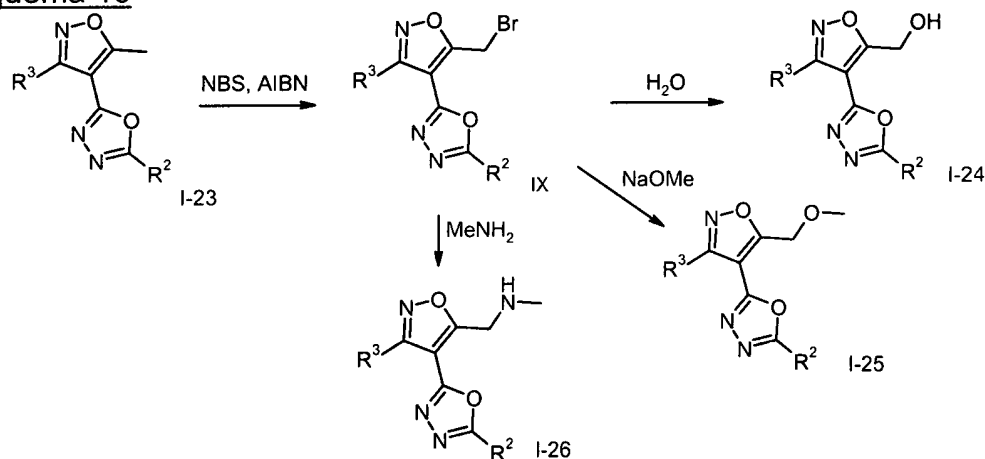
Esquema 9



R é conforme descrito como para o esquema 1 e as outras definições são conforme acima.

- 5 De acordo com o esquema 9, éster carboxílico I-21 é hidrolisado sob condições padrão, e o ácido carboxílico resultante é ativado com um agente adequado, por exemplo, 1,1'-carbonil-di-imidazol antes tratado com uma amina VII correspondente em um solvente adequado, por exemplo, tetra-hidrofurano, em temperatura elevada, para obter amidas de fórmula I-22.

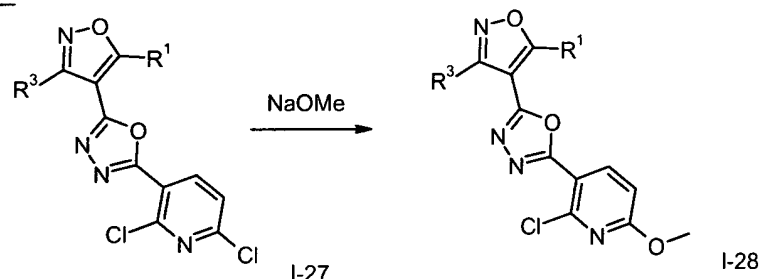
10 Esquema 10



- De acordo com o esquema 10, metil isoxazol I-23 é halogenado em um composto de fórmula IX sob condições padrão usando-se N-bromossuccinimida e 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) antes tratados ou com água em um solvente adequado, por exemplo, DMSO, em temperatura elevada, para obter-se álcoois de fórmula I-24, ou com metanolato de sódio em um solvente adequado, por exemplo, metanol, à temperatura ambiente, para obter-se éteres de fórmula I-25, ou com aminas, por exemplo, metilamina, na presença de uma base, por exemplo, carbonato de potássio, em um solvente
- 15

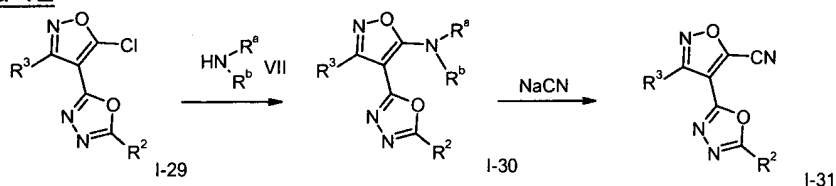
adequado, por exemplo, tetra-hidrofurano, em temperatura elevada, para obter-se aminas de fórmula I-26.

Esquema 11



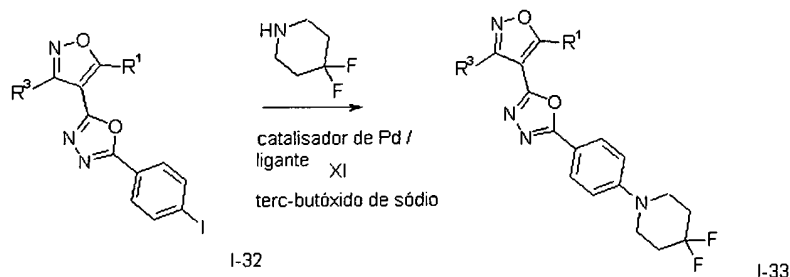
De acordo com o esquema 11, dicloropiridina I-27 é tratada com metanolato de sódio em um solvente adequado, por exemplo, tetra-hidrofurano, em temperatura ambiente, para obter-se compostos de fórmula I-28.

Esquema 12



De acordo com o esquema 12, 5-cloroisoxazol I-29 é tratado, com aminas VII correspondentes, com ou sem uma base, por exemplo carbonato de potássio, em um solvente adequado, por exemplo DMSO, à temperatura ambiente, para obter-se compostos de fórmula I-30, e com cianeto de sódio em um solvente adequado, por exemplo, DMF, à temperatura ambiente, para obter-se 5-ciano-isoxazóis de fórmula I-31.

Esquema 13

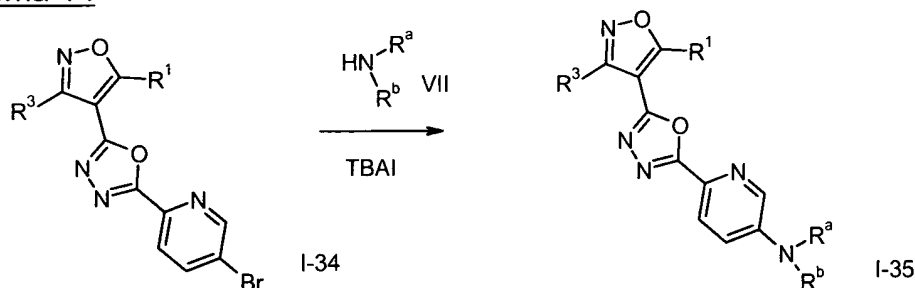


De acordo com o esquema 13, iodeto de fenila I-32 é tratado com 4,4-difluoropiperidina na presença de complexo de clorofórmio tris(dibenzilidenoacetona)di-paládio (0) 2-(díciclo-hexilfosfino)bifenila (XI) e terc-butóxido de sódio como uma base em um solvente adequado, por e-

xemplo, tolueno, em temperatura elevada, para obter-se compostos de fórmula

I-33.

Esquema 14



- 5 De acordo com o esquema 14, bromo-piridina I-34 é tratado com uma amina VII correspondente na presença de iodeto de tetrabutilamônio em temperatura elevada, para obter-se compostos de fórmula I-33.

Conforme mencionado anteriormente, os compostos de fórmula I e seus sais farmaceuticamente utilizáveis possuem propriedades farmacológicas valiosas. Verificou-se que os compostos da presente invenção são li-
 10 gantes para receptores GABA A contendo a subunidade $\alpha 5$, e são, portanto, úteis na terapia onde intensificação de cognição é requerida.

Os compostos foram investigados de acordo com o teste dado daqui por diante.

15 Preparação de membrana e ensaio de ligação

A afinidade de compostos em subtipos de receptor GABA A foi medida por competição para ligação de [3H]flumazenila (85 Ci/mmol; Ro-
 che) a células de HEK293 que expressam receptores de rato (transfectadas estavelmente) ou humanos (transfectadas transientemente) de composição
 20 $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ e $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

Os péletes de célula foram suspensos em tampão Krebs-tris (K-
 Cl a 4,8 mM, CaCl_2 a 1,2 mM, MgCl_2 a 1,2 mM, NaCl a 120 mM, Tris a 15
 mM; pH 7.5; tampão de ensaio de ligação), homogeneizados por polytron
 por cerca de 20 segundos em gelo e centrifugados por 60 minutos a 4 °C
 25 (50000 g; Sorvall, rotor: SM24 = 20000 rpm). Os péletes de célula foram res-
 suspensos em tampão Krebs-tris e homogeneizados por polytron por cerca
 de 15 segundos em gelo. A proteína foi medida (Bradford method, Bio-Rad),

e alíquotas de 1 mL foram preparadas e armazenadas a -80°C .

Ensaio de ligação radioligante foram efetuados em um volume de 200 μL (placas de 96 poços) que contêm 100 μL de membranas de célula, $[^3\text{H}]\text{flumazenil}$ e uma concentração de 1 nM para subunidades de $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, e 0,5 nM para subunidades de $\alpha 5$, e o composto de teste na faixa de 10^{-3} a 10^{-6} M. A ligação não-específica foi definida por 10^{-5} M de diazepam, e tipicamente representou menos do que 5% da ligação total. Os ensaios foram incubados em equilíbrio por 1 hora a 4°C e colhidos em unifiltros GF/C (Packard) por filtração usando-se um colhedor Packard, e lavando-se com tampão de lavagem resfriado com gelo (Tris a 50 mM; pH 7,5). Após secagem, a radioatividade retida no filtro foi detectada por contagem de cintilação de líquido. Os valores K_i foram calculados usando-se Excel-Fit (Microsoft), e são as médias de duas determinações.

Os compostos dos exemplos acompanhantes foram testados no ensaio descrito acima, e os compostos preferidos foram verificados possuírem um valor K_i para deslocamento de $[^3\text{H}]\text{flumazenil}$ de subunidades $\alpha 5$ do receptor GABA A de rato de 400 nM, ou menos. Em uma concretização preferida, os compostos da invenção são ligações seletivas para a subunidade de $\alpha 5$ em relação à subunidade de $\alpha 1$, $\alpha 2$ e $\alpha 3$.

Ex.	$K_i[\text{nM}]$ $\alpha 5$	Ex.	$K_i[\text{nM}]$ $\alpha 5$	Ex.	$K_i[\text{nM}]$ $\alpha 5$	Ex.	$K_i[\text{nM}]$ $\alpha 5$
1	400	41	32,5	81	86,0	121	114,6
2	234	42	141	82	3,7	122	139,5
3	391	43	131	83	162,8	123	14,4
4	16,4	44	88,9	84	224,8	124	8,2
5	31,1	45	100	85	20,6	125	26,8
6	146	46	255	86	4,8	126	4,5
7	40,6	47	46,9	87	43,8	127	1,7
8	58,2	48	38,9	88	338,8	128	4,2
9	286	49	39,7	89	4,6	129	2,5
10	31,7	50	250	90	4,8	130	10,5
11	171	51	128	91	111,6	131	21,2
12	106	52	58,9	92	293,0	132	8,6
13	7,5	53	2,3	93	22,8	133	12,8

Ex.	Ki[nM] $\alpha 5$	Ex.	Ki[nM] $\alpha 5$	Ex.	Ki[nM] $\alpha 5$	Ex.	Ki[nM] $\alpha 5$
14	31,0	54	88,4	94	19,3	134	5,8
15	14,8	55	324	95	44,5	135	9,4
16	7,7	56	2,2	96	15,3	136	15,3
17	48,8	57	84,2	97	105,0	137	24,5
18	124	58	13,9	98	49,0	138	31,0
19	11,6	59	30,7	99	95,8	139	16,4
20	20,5	60	96,0	100	24,0	140	23,5
21	85	61	17,7	101	14,5	141	17,7
22	6,1	62	42,8	102	146,3	142	17,2
23	18,3	63	42,8	103	47,6		
24	39,6	64	4,2	104	12,1		
25	30,9	65	15,3	105	27,1		
26	10,2	66	13,4	106	164,8		
27	22,1	67	15,5	107	31,1		
28	3,2	68	4,2	108	11,3		
29	6,0	69	8,1	109	2,2		
30	226	70	262,2	110	19,5		
31	199	71	289,1	111	4,9		
32	240	72	12,0	112	31,2		
33	7,5	73	11,9	113	7,4		
34	7,9	74	134,3	114	6,0		
35	31,2	75	128,9	115	131,0		
36	134	76	189,5	116	4,5		
37	22,9	77	2,1	117	2,0		
38	19,7	78	42,1	118	149,0		
39	16,7	79	234,8	119	24,3		
40	179	80	468,6	120	13,5		

Os compostos de fórmula I, bem como seus sais de adição de ácido farmacêuticamente utilizáveis, podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina duras e macias, soluções, emulsões ou suspensões. A administração pode, contudo, também ser efetuada retalmente, por exemplo, na forma de suposi-

tórios, ou parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções de injeção.

Os compostos de fórmula I e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente utilizáveis podem ser processados com excipientes inorgânicos ou orgânicos, farmacêuticamente inertes para a produção de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Lactose, amido de milho ou derivados destes, talco, ácido esteárico ou seus sais etc. podem ser usados tais como excipientes, por exemplo, para comprimidos, drágeas e cápsulas de gelatina duras. Tais excipientes para cápsulas de gelatina macias são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semissólidos e líquidos, etc.

Excipientes adequados para a fabricação de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar de inversão, glicose, etc.

Excipientes adequados para soluções de injeção são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais, etc.

Excipientes adequados para supositórios são, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis semilíquidos ou líquidos, etc.

Além disso, as preparações farmacêuticas podem conter conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes de umedecimento, emulsificantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de mascaramento, ou antioxidantes. Elas podem também conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

A dosagem pode variar dentro de limites amplos e, naturalmente, será ajustada aos requerimentos do indivíduo em cada caso particular. Em geral, no caso de administração oral, uma dosagem diária de cerca de 10 a 1000 mg por pessoa de um composto de fórmula geral I deve ser apropriada, embora o limite superior acima também possa ser excedido quando necessário.

Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção sem limitá-la. Todas as temperaturas são dadas em graus Celsius.

Exemplo A

Comprimidos da seguinte composição são fabricados na maneira usual:

	<u>mg/comprimido</u>
5 Substância ativa	5
Lactose	45
Amido de milho	15
Celulose microcristalina	34
Estearato de magnésio	1
10 Peso do tablete	100

Exemplo B

Cápsulas da seguinte composição são manufaturadas:

	<u>mg/cápsula</u>
Substância ativa	10
15 Lactose	155
Amido de milho	30
Talco	5
Peso de enchimento da cápsula	200

A substância ativa, lactose e amido de milho são primeiramente misturados em um misturador e, em seguida, em uma máquina de cominuição. A mistura é retornada para o misturador, o talco é adicionado a esta, e misturado totalmente. A mistura é preenchida por máquina em cápsulas de gelatina dura.

Exemplo C

25 Supositórios da seguinte composição são fabricados:

	<u>mg/sup.</u>
Substância ativa	15
Massa de supositório	1285
Total	1300

30 A massa de supositório é derretida em um vaso de aço ou de vidro, misturada e resfriada a 45 °C. Em seguida, a substância ativa finalmente dividida é adicionada a esta, e agitada até que ela tenha dispersado completamente. A mistura é derramada em moldes de supositório de tama-

nho adequado, deixada resfriar, os supositórios são, em seguida, removidos dos moldes e acondicionados individualmente em papel de cera ou folha de metal.

Os seguintes exemplos 1 – 142 são providos para ilustração da invenção. Eles não devem ser considerados como limitando o escopo da invenção, mas meramente como sendo representativos destes.

Exemplo 1

2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-fenil-[1,3,4]oxadiazol

a) Hidrazida de ácido 5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

10 A uma solução de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (5,00 g, 24,6 mmols) em THF (50 mL), foi adicionado, em uma porção, 1,1'-carbonil-di-imidazol (4,39 g, 27,1 mmols). Após agitação por 15 minutos à temperatura ambiente, a solução foi aquecida a 70 °C e agitada por 30 minutos nesta temperatura. Em seguida, a solução foi resfriada a 0 °C, monohidrato de hidrazina (2,4 mL, 49,0 mmols) foi adicionado sobre um período de 2 minutos enquanto a temperatura era elevada para 15°C. A suspensão resultante foi agitada por 30 minutos a 0°C. Após adição de 20 mL de heptano, a suspensão foi agitada por 15 minutos a 0 °C, e filtrada. Lavagem com água e secagem proporcionaram o composto do título (4,52 g, 85%) como um sólido branco. MS: m/e = 218.2 [M+H]⁺.

b) 2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-fenil-[1,3,4]oxadiazol

A uma solução de cloridrato de benzimidato de etila (376 mg; 2,03 mmols) em etanol (4 mL), foi adicionado a 0 °C etóxido de sódio (2,72 M em etanol, 355 µL, 0,99 mmol), e agitado por 15 minutos. A suspensão foi 25 filtrada e hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi adicionada, e agitada por 90 horas a 70 °C. A mistura de reação foi suspensa em dioxano (4 mL) e aquecida no micro-ondas por 30 minutos a 180 °C. Concentração e, em seguida, purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 95:5 a 60:40) proporcionaram o composto 30 do título (163 mg, 29%) como um sólido branco. MS: m/e = 304.2 [M+H]⁺.

Exemplo 2

2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol

A uma suspensão de hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-

4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) em oxiclreto fosforoso (1,68 mL, 18,4 mmols) foi adicionado ácido *o*-toluico (188 mg, 1,38 mmol), e foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. A suspensão foi aquecida por 2 horas a 90 °C, onde se tornou homogênea. Após resfriamento à temperatura ambiente, ela foi, em seguida, derramada em uma mistura de acetato de etila (20 mL) e carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL). A fase aquosa foi, em seguida, separada e extraída com acetato de etila (20 mL). Os extratos orgânicos combinados foram, em seguida, lavados com carbonato de sódio aquoso e salmoura. Concentração e trituração em *terc*-butilmetiléter (3 mL) proporcionaram o composto do título (99 mg, 34%) como um sólido branco. MS: $m/e = 318.1 [M+H]^+$.

Exemplo 3

2-(3-Metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ácido carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 3-metoxibenzoico em vez de ácido *o*-toluico no composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 80:20 a 20:80, 205 mg, 67%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 334.1 [M+H]^+$.

Exemplo 4

2-(2-Metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 2-metoxibenzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 95:5 a 50:50, 170 mg, 55%) que foi obtido como uma espuma branca. MS: $m/e = 334,0 [M+H]$.

Exemplo 5

2-(4-Metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 4-metoxibenzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 95:5 a 0:100, 192 mg, 63%), que foi obtido como uma espuma branca . MS: $m/e = 334.2 [M+H]^+$.

Exemplo 6

2-Cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 2-metóxi-nicotínico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 50:50, 64 mg, 21%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 339,1 [M+H]⁺.

Exemplo 7

8-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido quinolina-8-carboxílico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 50:50, 160 mg, 49%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 355,2 [M+H]⁺.

Exemplo 8

2-(2-Etóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 2-etoxibenzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 50:50, 135 mg, 42%) que foi obtido como um sólido não branco. MS: m/e = 348,3 [M+H]⁺.

Exemplo 9

2-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 2-picolínico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 43 mg, 15%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 305,2 [M+H]⁺.

Exemplo 10

2-(2,4-Dimetóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 2,4-dimetoxibenzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 50:50, 207 mg, 62%) que foi obtido como

um sólido branco. MS: $m/e = 364,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 11

2-(2-Metóxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,12 mmols) foi convertida usando-se hidrazida de 2-metóxi-4-nitro-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (2,92 g, 84%), que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 379,2$ $[M+H]^+$.

Exemplo 12

2-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina

a) 2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,12 mmol) foi convertida usando-se ácido de 2-nitro-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (2,52 g, 79%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: $m/e = 349,1$ $[M+H]^+$.

b) 2-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina

A uma suspensão de 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (2,20 g, 63,2 mmols) em etanol (100 mL) foi adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio HCl aquoso (1 M, 7,6 mL, 76 mmols) e dihidrato de cloreto de estanho (II) (7,13 g, 31,6 mmols). A mistura de reação foi, em seguida, agitada por 2 horas a 90 °C, resfriada à temperatura ambiente e derramada em uma solução aquosa de carbonato de sódio (saturado, 50 mL) e acetato de etila (100 mL), agitada por 1 hora, e foi filtrada sobre Hyflo®. O Hyflo® foi, em seguida, lavado com acetato de etila (500 mL) e a fase aquosa extraída com acetato de etila (100 mL). Secagem sobre sulfato de sódio, concentração e purificação por cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 95:5 a 50:50), proporcionaram o composto do título (564 mg, 28%) como um sólido branco. MS: $m/e = 319,1$ $[M+H]^+$.

Exemplo 13

3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina

A uma suspensão de 2-(2-metóxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,53 mmol) em etanol (2 mL) foi adicionado pó de ferro (148 mg, 2,64 mmols) e HCl aquoso (1 M, 0,53 mL, 0,53

mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas a 90 °C, resfriada à temperatura ambiente, e derramada em uma solução aquosa de carbonato de sódio (saturado, 20 mL) e acetato de etila (20 mL) e, em seguida, agitada por 1 hora. Filtração sobre Hyflo® foi seguida por lavagem do Hyflo® com acetato de etila. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio, concentração e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 50:50 a 0:100) proporcionaram o composto do título (80 mg, 43%) como um sólido branco. MS: m/e = 349,2 [M+H]⁺.

Exemplo 14

10 2-(2-Metóxi-4-metil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido de 2-metóxi-4-metil-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 75:5:20 a 60:20:20, 155 mg, 48%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 348,2 [M+H]⁺.

Exemplo 15

2-(2,5-Dimetóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 2,5-dimetoxibenzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 75:5:20 a 60:20:20, 176 mg, 53%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 364,2 [M+H]⁺.

Exemplo 16

25 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida ácido de ciclopropano carboxílico

A uma solução de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em THF (2 mL), foram adicionados N,N-di-isopropil etil amina (0,15 mL, 0,86 mmol), 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,06 mmol) e cloreto de ciclopropanocarbonila (68 µL, 0,75 mmol). A suspensão resultante foi agitada por 18 horas à temperatura ambiente antes de ser extraída com uma mistura de carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL), e acetato de etila (20 mL). A camada aquo-

sa foi extraída com acetato de etila (20 mL) e as camadas orgânicas combinadas secadas sobre sulfato de sódio. Purificação por cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano = 40:40:20 a 10:70:20) proporcionaram o composto do título (226 mg, 95%) como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 417.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 17

{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metil-amida ácido de ciclopropano carboxílico

A uma solução de {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida ácido ciclopropanocarboxílico (138 mg, 0,33 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionada à temperatura ambiente bis(trimetilasilila)amida de potássio (0,91 M em THF, 0,44 mL, 0,40 mmol). Em seguida, a solução marrom-clara foi agitada por 15 minutos, iodometano (25 μL , 0,40 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada por 18 horas em um frasco fechado. Ela foi, em seguida, extraída com água (20 mL) e acetato de etila (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram, em seguida, lavadas com carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL), concentradas, dissolvidas em acetato de etila (3 mL) e tratadas com heptano (3 mL). A suspensão resultante foi filtrada e lavada com acetato de etila:heptano 1:1 (3 mL), proporcionando o composto do título (83 mg, 58%) como um sólido branco. MS: m/e = 431.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 18

(4-{5-[5-(2-Ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-ciclopropilmetil-amina

A uma suspensão de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em THF (2 mL), foram adicionados N,N-di-isopropil etil amina (128 μL , 0,75 mmol) e bromometil-ciclopropano (61 μL , 0,63 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Após adição de bis(trimetilsilil)amida de potássio (0,91 M em THF, 0,82 mL, 0,75 mmol), agitação foi continuada por 15 minutos e adicionalmente bromometil-ciclopropano (78 μL , 0,80 mmol) foi adicionado. Após agitação por 18 horas à temperatura ambiente, bromometil-ciclopropano adicional (0,12 mL, 1,2 mmol) foi adicionado e agitação con-

tinuada por 24 horas nesta temperatura. A mistura de reação foi extraída com carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL), e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL) e as camadas orgânicas combinadas secadas sobre sulfato de sódio. Concentração e, em seguida, purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 40:40:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (27 mg, 10%) como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 457.4 [M+H]⁺.

Exemplo 19

Ciclopropilmetil-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina

A uma suspensão de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em THF, foi adicionado N,N-di-isopropila etila amina (128 µL, 0,75 mmol) e bromometil-ciclopropano (61 µL, 0,63 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 24 horas à temperatura ambiente. Após adição de potássio bis(trimetilasilila)amida (0,91 M em THF, 0,82 mL, 0,75 mmol) ser adicionada, agitação foi continuada por 15 minutos e bromometil-ciclopropano adicional (78 µL, 0,80 mmol) foi adicionado. Após agitação por 18 horas à temperatura ambiente, bromometil-ciclopropano adicional (0,12 mL, 1,2 mmol) foi adicionado e agitação continuada por 24 horas nesta temperatura. A mistura de reação foi extraída com carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas secadas sobre sulfato de sódio. Concentração e, em seguida, purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 40:40:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (34 mg, 15%) como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 403.4 [M+H]⁺.

Exemplo 20

4-{5-[5-(2-Ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenilamina

A uma suspensão de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em THF foram adicionados N,N-di-isopropil etil amina (128 µL, 0,75 mmol) e bromometil-ciclopropano (61 µL, 0,63 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 24

horas à temperatura ambiente. Após adição de bis(trimetilsilil)amida de potássio (0,91 M em THF, 0,82 mL, 0,75 mmol) ser adicionada, agitação foi continuada por 15 minutos e bromometil-ciclopropano adicional (78 µL, 0,80 mmol) foi adicionado. Após agitação por 18 horas à temperatura ambiente, bromometil-ciclopropano adicional (0,12 mL, 1,2 mmol) foi adicionado e agitação continuou por 24 horas nesta temperatura. A mistura de reação foi extraída com carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL) e as camadas orgânicas combinadas secadas sobre sulfato de sódio. Concentração e, em seguida, purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 40:40:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (28 mg, 12%) como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 403.4 [M+H]⁺.

Exemplo 21

N-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-bis-metanossulfonil-amina

A uma solução de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em THF (2 mL) foram adicionados N,N-di-isopropil etil amina (0,15 mL, 0,86 mmol), 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,06 mmol) e cloreto de metanossulfonila (53 µL, 0,69 mmol). A suspensão resultante foi, em seguida, agitada por 18 horas à temperatura ambiente. Adicionalmente N,N-di-isopropila etila amina (0,15 mL, 0,86 mmol) e cloreto de metanossulfonila (54 µL, 0,689 mmol) foram adicionados e agitação foi continuada por 24 horas a 50 °C. A mistura de reação foi extraída com HCl aquoso (1 M, 15 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (meio-saturada, 20 mL) e carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (205 mg, 71%) como um sólido branco. MS: m/e = 505.0 [M+H]⁺.

Exemplo 22

N-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanossulfonamida

A uma solução de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em THF (2 mL), foram adicionados N,N-di-isopropil etil amina (0,15 mL, 0,86 mmol), 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,06 mmol) e cloreto de metanossulfonila (53 µL, 0,69 mmol). A suspensão resultante foi agitada por 18 horas à temperatura ambiente. Adicionalmente, N,N-di-isopropil etil amina (0,15 mL, 0,86 mmol) e cloreto de metanossulfonila (54 µL, 0,689 mmol) foram adicionados e agitação foi continuada por 24 horas a 50 °C. A mistura de reação foi, em seguida, extraída com HCl aquoso (1 M, 15 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (meio-saturada, 20 mL) e carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio, concentração e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (34 mg, 14%) como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 427,0 [M+H]⁺.

Exemplo 23

{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida de ácido tiofeno-3-carboxílico

A uma solução de ácido 3-tiofeno carboxílico (162 mg, 1,26 mmol) em diclorometano (4 mL), foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (242 mg, 1,26 mmol). Após agitação por 2 minutos, 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (400 mg, 1,15 mmol) foi adicionada e agitação foi continuada por 3 dias à temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com HCl aquoso (1 M, 15 mL) e acetato de etila (20 mL), e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio, concentração e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (268 mg, 51%) como um sólido branco. MS: m/e = 459,2 [M+H]⁺.

Exemplo 24

2-(4-Flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,12 mmol) foi convertida usando-se

ácido de 4-flúor-2-metóxi-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 1,59 g, 49%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 352.3 [M+H]⁺.

5 Exemplo 25

6-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzotriazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se 5-carbóxi-benzotriazol em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:20:10 a 20:70:10, 125 mg, 39%)
10 que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 345,1 [M+H]⁺.

Exemplo 26

4-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

15 A uma solução de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) em DMSO (2 mL), foi adicionada tiomorfolina (0,29 mL, 2,85 mmols), e a mistura de reação foi agitada por 5 horas a 170 °C. Após resfriamento à temperatura ambiente, ela foi extraída com água (20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi
20 extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (meio-saturada, 20 mL) e carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20) proporcionaram o composto do título (164 mg, 66%) como um sólido
25 lido esbranquiçado. MS: m/e = 435.3 [M+H]⁺.

Exemplo 27

5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (400 mg, 1,84 mmol) foi convertida usando-se ácido
30 de benzoimidazol-5-carboxílico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 70:20:10:0 a 0:80:10:10, 33 mg, 5%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 344.1 [M+H]⁺.

Exemplo 281,1-dióxido de 4-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

A uma solução de 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (156 mg, 0,36 mmol) em diclorometano (2 mL) e metanol (2 mL), foi adicionado oxona (331 mg, 0,54 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 18 horas à temperatura ambiente e, em seguida, por 4 horas a 50 °C. Após resfriamento à temperatura ambiente, oxona (331 mg, 0,54 mmol) foi adicionada e agitada por 18 horas a 50 °C antes de ser resfriada à temperatura ambiente, e solução de bissulfito de sódio (38%, 1,5 mL) foi adicionada e agitada por 15 minutos. Após a adição de carbonato de sódio aquoso (saturado, 10 mL), a mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL) e lavada com carbonato de sódio aquoso (20 mL). Após secagem sobre sulfato de sódio, o resíduo concentrado foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e diluído com *terc*-butilmetiléter (20 mL). O diclorometano foi destilado e a suspensão resultante foi filtrada, proporcionando o composto do título (116 mg, 69%) como um sólido branco. MS: m/e = 467.2 [M+H]⁺.

Exemplo 291-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidin-4-ol

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi convertido usando-se 4-hidróxi-piperidina em vez de tiomorfolina no composto do título (SiO₂, diclorometano:metanol = 100:0 a 90:10, 197mg, 79%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 433,3 [M+H]⁺.

Exemplo 302-(4-Metanossulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 4-(metanossulfonil)-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 50:30:20 a 20:60:20, 36 mg, 10%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e =

382,1 [M+H]⁺.

Exemplo 31

2-(3-Metanossulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido de 3-(metilsulfonil)-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 50:30:20 a 20:60:20, 44 mg, 13%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 382,1 [M+H]⁺.

Exemplo 32

5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,21 mmol) foi convertida usando-se ácido de 4-nitro-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (1,59 mg, 50%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 349,3 [M+H]⁺.

Exemplo 33

2-(4-Imidazol-1-il-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi convertido usando-se imidazol em vez de tiomorfolina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 82 mg, 36%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 400,2 [M+H]⁺.

Exemplo 34

5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

a) 5-(Imidazol-1-carbonil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

A uma solução de 1,1'-carbonil-di-imidazol (11,7 g, 72,3 mmol) em THF (500 mL), foi adicionado ácido 3,4-diamino benzoico (5,00 g, 32,9 mmols) e agitado por 3 dias à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e agitada por 30 minutos a 80 °C em água (100 mL). A suspen-

são resultante foi, em seguida, resfriada à temperatura ambiente e a mistura foi filtrada e lavada com água (2 x 50 mL) para proporcionar o composto do título (4,94 g, 66%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 229,3 [M+H]⁺.

5 b) 5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

A uma suspensão de hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) em clorobenzeno (2 mL), foi adicionada 5-(imidazol-1-carbonil)-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona (315 mg, 1,38 mmol) e agitada por 18 horas a 100 °C. Após resfriamento à temperatura ambiente, oxicloreto fosforoso (126 µL, 1,38 mmol) foi adicionado, e a suspensão foi agitada por 4 horas a 100 °C. Ela foi, em seguida, resfriada à temperatura ambiente, e água (2 mL) foi adicionada, agitada por 15 minutos, e o precipitado resultante filtrado e lavado com água (5 mL) e *terc*-butilmetiléter (5 mL). Recristalização de etanol proporcionou o composto do título (257 mg, 78%), que foi obtido como um sólido cinza-claro. MS: m/e = 360,1 [M+H]⁺.

Exemplo 35

4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina

Conforme descrito para o exemplo 13, 5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol (1,49 g, 4,27 mmols) em vez de 2-(2-metóxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido no composto do título (recristalização de *terc*-butilmetiléter, 580 mg, 43%), que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 319,1 [M+H]⁺.

Exemplo 36

25 2-(4-Flúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (5,00 g, 23,0 mmol) foi convertida usando-se ácido de 4-flúor benzoico em vez de ácido *o*-toluico no composto do título (recristalização de *terc*-butilmetiléter, 2,98 g, 40%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 322,2 [M+H]⁺.

Exemplo 37

4-{4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-fenil)-5-(5-metil-

3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (400 mg, 1,24 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 309 mg, 61%), que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 405,3 [M+H]⁺.

Exemplo 38

1,1-dióxido de 4-{4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

A uma suspensão de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (239 mg, 0,59 mmol) em metanol (2 mL) e água (0,5 mL), foi adicionada oxona (545 mg, 0,89 mmol) e agitada por 18 horas a 60 °C e por 4 horas a 50 °C. Após a mistura de reação ser resfriada à temperatura ambiente, oxona adicional (331 mg, 0,54 mmol) foi adicionada e agitada por 18 horas a 50 °C. Ela foi resfriada à temperatura ambiente e bissulfito de sódio aquoso (38%, 1,5 mL) foi, em seguida, adicionado, e agitado por 15 minutos. Após a adição de carbonato de sódio aquoso (saturado, 10 mL) a mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL) e lavada com carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio, concentração e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:50:10:0 a 0:90:0:10) proporcionaram o composto do título (75 mg, 29%) como um sólido branco. MS: m/e = 437,2 [M+H]⁺.

Exemplo 39

1-óxido de 4-{4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

A uma suspensão de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (239 mg, 0,59 mmol) em metanol (2 mL) e água (0,5 mL), foi adicionada oxona (545 mg, 0,89 mmol), e agitada por 18 horas a 60 °C e por 4 horas a 50 °C. Após a mistura de reação ser resfriada à temperatura ambiente, oxona adicional (331 mg, 0,54 mmol) foi adicionada, e agitada por 18 horas a 50 °C. Ela foi resfriada à temperatura ambiente e bissulfito de sódio aquoso (38%, 1,5 mL) foi adicionado e agitado por 15 minutos. Após a adição de carbonato de sódio aquoso (saturado, 10

mL), a mistura foi extraída com acetato de etila (20 mL) e lavada com carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:50:10:0 a 0:90:0:10) proporcionaram o composto do título (50 mg, 20%) como um sólido branco. MS: $m/e = 421.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 40

4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido isonicotínico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:50:10:0 a 0:90:0:10, 57 mg, 20%), que foi obtido como uma espuma branca. MS: $m/e = 305,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 41

rac-(2S,6R)-2,6-Dimetil-4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

Uma suspensão de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,62 mmol) em 2,6-dimetilamorfolina (2,00 mL, 16,0 mmol) foi aquecida por 30 minutos a 200 °C (micro-ondas), seguido por agitação sob refluxo brando por 18 horas a 160 °C. Após adição de DMSO (2 mL) e 2,6-dimetilmorfolina (0,50 mL, 4,00 mmols), a solução foi agitada por outras 24 horas a 160 °C. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi extraída com água (20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (20 mL) e carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio, concentração e purificação por cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20) proporcionaram o composto do título (61 mg, 24%) como um sólido branco. MS: $m/e = 417.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 42

2-(2-Difluorometóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-

3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido de 2-(difluorometóxi)-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 294 mg, 86%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 370,0 [M+H]⁺.

Exemplo 43

2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-trifluorometóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido de 2-(trifluorometóxi)-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 134 mg, 38%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 388,0 [M+H]⁺.

Exemplo 44

4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido de quinolina-4-carboxílico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 50:30:20 a 20:60:20, 75 mg, 23%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 355,2 [M+H]⁺.

Exemplo 45

2-(3-Flúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (2,00 g, 9,21 mmols) foi convertida usando-se ácido 3-flúor benzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 1,75 mg, 59%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 322,1 [M+H]⁺.

Exemplo 46

2-(2-Benzilóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se 2-benziloxiácido benzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título

(SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 109 mg, 29%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 410,1 [M+H]⁺.

Exemplo 47

1-{4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina

- 5 A uma solução de 2-(4-flúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,62 mmol) em DMSO (2 mL), foi adicionada piperidina (307 µL, 3,11 mmols), e a mistura resultante agitada por 5 horas a 170 °C. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura de reação foi extraída com ácido clorídrico aquoso (1 N, 20 mL) e acetato de etila (20 mL). A
- 10 camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (meio-saturada, 20 mL) e carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 80:0:20 a 50:30:20) proporcionaram o composto do título
- 15 (192 mg, 80%) como um sólido branco. MS: m/e = 387,1 [M+H]⁺.

Exemplo 48

5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina

- A uma suspensão de ácido 6-aminonicotínico (191 mg, 1,38 mmol) em clorobenzeno (2 mL), foi adicionado 1,1'-carbonil-di-imidazol (224
- 20 mg, 1,38 mmol) e a mistura resultante agitada por 2 horas a 90 °C. Após a suspensão ser resfriada à temperatura ambiente, hidrazida de 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi adicionada e agitada por 1 hora a 90 °C. Após a mistura de reação ser resfriada à temperatura ambiente, oxicloreto fosforoso (0,84 mL, 9,20 mmols) foi adicionado e a agitação foi
- 25 continuada por 4 horas a 90 °C. A mistura de reação resfriada foi derramada cuidadosamente em uma mistura de acetato de etila (20 mL) e carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL), e foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. A camada aquosa foi separada e extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com carbonato de
- 30 sódio aquoso (saturado). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:40:20:0 a 0:75:20:5) proporcionaram o composto do título (27 mg, 9%) como um sólido branco. MS: m/e = 320,0 [M+H]⁺.

Exemplo 492-(2-Metóxi-4-trifluorometil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido de 2-metóxi-4-trifluorometil-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 185 mg, 50%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 402.1 [M+H]⁺.

10 Exemplo 502-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-trifluorometil-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido de 4-trifluorometil-benzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 114 mg, 33%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 372,0 [M+H]⁺.

Exemplo 5120 1,3-Dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona

5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona (200 mg, 0,56 mmol) foi aquecida em DMF (2 mL) até que a suspensão se transformasse em solução. Após a solução ser resfriada à temperatura ambiente, iodometano (38 µL, 0,61 mmol) foi adicionado e agitado por 18 horas nesta temperatura. A suspensão resultante foi diluída com DMF (2 mL) e aquecida até que a mistura de reação se tornasse homogênea. Uma solução de bis(trimetilasilil)amida de potássio (0,91 M em THF, 673 µL, 0,61 mmol) foi adicionada e agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Iodometano adicional (38 µL, 0,61 mmol) foi adicionado e agitação foi continuada por outras 18 horas. Bis(trimetilasilil)amida de potássio adicional (0,91 M em THF, 673 µL, 0,61 mmol) foi adicionada, agitada por 15 minutos à temperatura ambiente, tratada com iodometano (0,38 µL, 0,61 mmol) e agitada por 5 horas nesta temperatura. A mistura de reação foi diluída com

acetato de etila (20 mL) e lavada com carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL), água (20 mL) e salmoura (20 mL). As camadas aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio. Purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 40:40:20 a 10:70:20) proporcionaram o composto do título (29 mg, 13%) como um sólido branco. MS: m/e = 388.1 [M+H]⁺.

Exemplo 52

2-(4-Difluorometóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido de 4-difluorometóxi-benzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 85 mg, 25%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 369.9 [M+H]⁺.

Exemplo 53

5-[5-(5-Isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona

5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona (200 mg, 0,56 mmol) foi aquecida em DMF (2 mL) até que a suspensão se transformasse em solução. Após a solução ser resfriada à temperatura ambiente, iodometano (38 µL, 0,61 mmol) foi adicionado e agitado por 18 horas nesta temperatura. A suspensão resultante foi diluída com DMF (2 mL) e aquecida até que a mistura de reação se tornasse homogênea. Uma solução de bis(trimetilasilil)amida de potássio (0,91 M em THF, 673 µL, 0,61 mmol) foi adicionada e agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Iodometano adicional (38 µL, 0,61 mmol) foi adicionado e agitação foi continuada por outras 18 horas. Bis(trimetilasilil)amida de potássio adicional (0,91 M em THF, 673 µL, 0,61 mmol) foi adicionada, agitada por 15 minutos à temperatura ambiente, tratada com iodometano (0,38 µL, 0,61 mmol) e agitada por 5 horas nesta temperatura. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL), água (20 mL) e salmoura (20 mL). As camadas aquosas combina-

das foram extraídas com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio. Purificação por cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano = 40:40:20 a 10:70:20) proporcionaram o composto do título (38 mg, 16%) como um sólido branco.

5 MS: $m/e = 416,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 54

2-Cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (1,92 mg, 8,83 mmol) foi convertida usando-se
10 ácido 2-cloroisonicotínico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 1,41 mg, 47%), que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 339,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 55

4-{4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-

15 morfolina

A uma solução de 2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmol) em DMSO (2 mL), foi adicionada morfolina (257 μL , 2,95 mmols), e agitada por 18 horas sob uma atmosfera de argônio a 170 °C. Após resfriamento à temperatura ambiente,
20 a solução marrom-clara resultante foi extraída com acetato de etila (20 mL) e carbonato de sódio aquoso (saturado, 20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL) e salmoura (20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20) proporcionaram o composto do título
25 (166 mg, 72%) como um sólido branco. MS: $m/e = 390,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 56

4-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina 1-óxido

30 A uma solução de 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (660 mg, 1,52 mmol) em diclorometano (7 mL), metanol (7 mL) e água (0,1 mL), foi adicionado oxona (1,87 g, 3,04 mmols) e agitada por 8 horas a 60 °C. A mistura de reação foi resfriada

à temperatura ambiente e bissulfito de sódio aquoso (38%, 5 mL) foi adicionado e agitado por 1 hora. Após a adição de carbonato de sódio aquoso (saturado, 30 mL), a mistura foi extraída com diclorometano (30 mL), e lavada com carbonato de sódio aquoso (meio-saturado, 30 mL). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:40:20:0 a 0:75:20:5) proporcionaram o composto do título (102 mg, 15%) como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 451,1 [M+H]⁺.

Exemplo 57

10 4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzonitrila

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (1,09 mg, 5,00 mmols) foi convertida usando-se ácido 4-cianobenzoico em vez de *ácido o-toluico* no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 100:0 a 50:50, 490 mg, 30%) que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 329.1 [M+H]⁺.

Exemplo 58

2-[2-Metóxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (190 mg, 0,54 mmol) foi convertido usando-se 2-metil-imidazol em vez de tiomorfolina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 20:70:10:0 a 0:90:0:10, 27 mg, 12%) que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 414,1 [M+H]⁺.

25 Exemplo 59

2-[4-(2-Metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 47, 2-(4-flúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,62 mmol) foi convertido usando-se 2-metil-imidazol em vez de piperidina ao composto do título (110 mg, 46%), que foi obtido como um sólido ceroso marrom-claro. MS: m/e = 384.0 [M+H]⁺.

Exemplo 60

2-(5-Etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

A uma solução de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,00 g, 2,85 mmol) em DMF (10 mL), foi adicionado hexametildissilazano de potássio (0,91 M em tetra-hidrofurano, 3,44 mL, 3,13 mmol) à temperatura ambiente, e a mistura resultante foi agitada por 1 hora. Após adição de iodometano (0,20 mL, 3,13 mmol), a mistura de reação foi agitada por 20 horas nesta temperatura. Hexametiladisilazano de potássio adicional (0,91 M em tetra-hidrofurano, 3,44 mL, 3,13 mmols) e iodometano (0,20 mL, 3,13 mmols) foram adicionados e agitação foi continuada por outras 1,5 hora. A mistura de reação foi derramada em cloreto de amônio aquoso (saturado, 50 mL), e foi extraída com acetato de etila. Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (14 mg, 1%) como um sólido branco. MS: m/e = 366.1 [M+H]⁺.

Exemplo 61

2-(4-Flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

A uma solução de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,00 g, 2,85 mmols) em DMF (10 mL), foi adicionado hexametildissilazano de potássio (0,91 M em tetra-hidrofurano, 3,44 mL, 3,13 mmols) à temperatura ambiente, e a mistura resultante foi agitada por 1 hora. Após adição de iodometano (0,20 mL, 3,13 mmols), a mistura de reação foi agitada por 20 horas nesta temperatura. Hexametildissilazano de potássio adicional (0,91 M em tetra-hidrofurano, 3,44 mL, 3,13 mmols) e iodometano (0,20 mL, 3,13 mmols) foram adicionados e agitação foi continuada por outra 1,5 hora. A mistura de reação foi derramada em cloreto de amônio aquoso (saturado, 50 mL), e foi extraída com acetato de etila. Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (146 mg, 14%) como um sólido branco. MS: m/e = 380,1 [M+H]⁺.

Exemplo 62

{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida

de ácido tiofeno-2-sulfônico

A uma solução de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL), foram adicionados N,N-di-isopropilamina (111 mg, 0,86 mmol), 4-dimetilaminopiridina (7,0 mg, 0,06 mmol) e cloreto de tiofenoessulfonila (126 mg, 0,69 mmol), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com carbonato de sódio aquoso (saturado). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 50:30:20 a 20:60:20) proporcionaram o composto do título (95 mg, 33%) como um sólido laranja. MS: m/e = 495.1 [M+H]⁺.

Exemplo 63

{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida de ácido de propano-2-sulfônico

A uma solução de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL), foi adicionado a 0 °C, bis(trimetilasilila)amida de potássio (0,91 M em tetra-hidrofurano, 1,51 mL, 1,38 mmol). Após agitação por 15 minutos nesta temperatura, cloreto de isopropilasulfonila (319 mg, 2,24 mmol) foi adicionado e agitação foi continuada à temperatura ambiente por 76 horas. cloreto de isopropilasulfonila adicional (107mg, 0,75 mmol) e piridina (454 mg, 5,74 mmols) foram adicionados, e agitação foi continuada por 24 horas. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com carbonato de sódio aquoso (saturado). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 50:30:20 a 20:60:20) proporcionaram o composto do título (29 mg, 11%) como um sólido amarelo. MS: m/e = 455,2 [M+H]⁺.

Exemplo 64

{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-

5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi convertido usando-se 4-aminotetra-hidropirano (173 mg, 1,71 mmol) e N,N-diisopropilaetilamina (147 mg, 1,14 mmol) em vez de tiomorfolina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 73 mg, 30%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 433.3 [M+H]⁺.

Exemplo 65

1-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina

10 Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi convertido usando-se 1-metilpiperidin-4-amina (195 mg, 1,71 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (147 mg, 1,14 mmol) em vez de tiomorfolina no composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 56 mg, 22%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 446.2 [M+H]⁺.

Exemplo 66

1-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperazina

20 Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi convertido usando-se piperazina em vez de tiomorfolina ao composto do título (SiO₂, diclorometano:(diclorometano:metanol:amônia=70:27:3) = 92:2 a 50:50, 40 mg, 17%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 418.3 [M+H]⁺.

Exemplo 67

1-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-4-metil-piperazina

30 Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi convertido usando-se 1-metilpiperazina em vez de tiomorfolina no composto do título (SiO₂, diclorometano:(diclorometano:metanol:amônia=70:27:3) = 92:2 a 80:20, 117 mg, 48%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e

= 432.4 $[M+H]^+$.

Exemplo 68

4-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-
morfolina

5 Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-
5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi con-
vertido usando-se morfolina em vez de tiomorfolina ao composto do título
(SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 132 mg,
55%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 419.2
10 $[M+H]^+$.

Exemplo 69

2-(5-Ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

a) Etil éster de ácido 5-ciclopropilal-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

A uma solução de cloreto de N-hidroxibenzenocarboximidoila
15 (*Tetrahedron Letters*, 47(9), 1457-1460, 2006, 500 mg, 3,21 mmols) e etil
éster de ácido ciclopropil-propinoico (*Organic Syntheses*, 66, 173-179, 1988,
515 mg, 3,21 mmol) em dietil éter (5 mL), foi adicionada gota a gota sobre
um período de 2 minutos à temperatura ambiente trietilamina (0,54 ml, 3,86
mmol), e a mistura de reação foi agitada por 3 dias nesta temperatura. A
20 suspensão resultante foi diluída com terc-butilmetiléter (5 mL) e água (10
mL). A camada aquosa foi extraída com terc-butilmetiléter (10 ml), e as ca-
madas orgânicas foram lavadas com água (10 mL) e salmoura (10 mL). Se-
cagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, hepta-
no:acetato de etila = 98:2 a 80:20) proporcionaram o composto do título (414
25 mg, 50%) como um líquido incolor. MS: m/e = 258.1 $[M+H]^+$.

b) ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

A uma solução de etila éster de ácido 5-ciclopropil-3-fenil-
isoxazol-4-carboxílico (408 mg, 1,58 mmol) em etanol (4 mL), foi adicionado
hidróxido de sódio aquoso (1 N, 3,17 mL, 3,17 mmols), e a mistura foi agita-
30 da por 3 horas a 80 °C. O etanol foi destilado e o resíduo diluído com água
(5 mL) e acidificado com HCl aquoso (1N) a pH=1. A suspensão resultante
foi filtrada e lavada com água, proporcionando o composto do título (314 mg,
86%) como um sólido branco. MS: m/e = 230,3 $[M+H]^+$.

c) 2-(5-Ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

A uma suspensão de ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (236 mg, 1,03 mmol) em diclorometano (2 mL), foram adicionados 2-metoxibenzidrazida (205 mg, 1,24 mmol), cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazólio (383 mg, 2,26 mmols) e trietilamina (0,52 ml, 5,15 mmols) à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada por 18 horas nesta temperatura antes de diluição com diclorometano (20 ml) e lavagem com água (20 mL) e salmoura (20 mL). As camadas aquosas foram extraídas com diclorometano, e as camadas orgânicas combinadas secadas sobre sulfato de sódio. Purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20) proporcionaram o composto do título (121 mg, 33%) como um sólido branco. MS: m/e = 360,2 [M+H]⁺.

Exemplo 70

2-Ciclo-hexil-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico hidrazida (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido ciclo-hexanocarboxílico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 233 mg, 82%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 362,3 [M+H]⁺.

Exemplo 71

metil éster de ácido 4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico

Conforme descrito para o exemplo 2, ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico hidrazida (2,00 g, 9,21 mmol) foi convertida usando-se tereftalato de monometila em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (1,98 mg, 60%), que foi obtido como um líquido incolor. MS: m/e = 310,3 [M+H]⁺.

Exemplo 72

{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-dimetil-amina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi con-

vertido usando-se hidrocloreto de dimetilamina (232 mg, 2,85 mmols) e N,N-di-isopropilaetilamina (294 mg, 2,28 mmols) em vez de tiomorfolina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 8 mg, 4%), que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: m/e = 377.3 [M+H]⁺.

Exemplo 73

2-(5-Ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

a) hidrazida de ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

Conforme descrito para o exemplo 1a, ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (5,69 g, 24,8 mmols) em vez de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico foi convertido ao composto do título (6,13 mg, 99%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 244.3 [M+H]⁺.

b) 2-(5-Ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (1,32 g, 5,43 mmols) foi convertida usando-se ácido 4-flúor-2-metóxi-benzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 631 mg, 31%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 319.0 [M+H]⁺.

Exemplo 74

5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (500 mg, 2,30 mmol) foi convertida usando-se ácido indol-5-carboxílico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 430 mg, 55%), que foi obtido como um líquido incolor. MS: m/e = 343.1 [M+H]⁺.

Exemplo 75

1-Metil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol

A uma solução de 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol (150 mg, 0,44 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado carbonato de potássio (121 mg, 0,88 mmol) e iodometano (0,04 ml, 0,66 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 3 dias em um frasco de

fundo redondo fechado à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com água (20 ml) e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com carbonato de sódio aquoso (meio saturado, 20 mL) e salmoura (20 mL). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20) proporcionaram o composto do título (136 mg, 87%) como um sólido branco. MS: m/e = 357.2 [M+H]⁺.

Exemplo 76

10 2-(2,4-Diflúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 2,4-diflúor-benzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 199 mg, 64%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 340,2 [M+H]⁺.

Exemplo 77

4-{4-[5-(5-Ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,53 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se morfolina em vez de tiomorfolina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 138 mg, 59%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 445,3 [M+H]⁺.

Exemplo 78

N-Ciclopropil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida

a) ácido 4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico

30 A uma solução de metil éster de ácido 4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico (1,95 g, 5,47 mmols) em metanol (10 mL) foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (1 M, 11 mL, 11 mmols), e a mistura foi agitada por 3 horas a 70 °C. Após concentração, o resíduo foi

diluído com água (20 mL), e a suspensão resultante foi acidificada com HCl aquoso (1 N) a pH=1. Filtração e lavagem com água proporcionaram o composto do título (1,90 g, 99%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 348,1 [M+H]⁺.

5 b) Imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona

A uma suspensão de ácido 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico (1,90 g, 5,48 mmols) em tetra-hidrofurano (20 mL), foi adicionado 1,1'-carbonil-di-imidazol (978 mg, 6,03 mmols), e a mistura foi agitada por 0,5 hora a 80 °C. Após resfriamento à temperatura ambiente, a suspensão resultante foi derramada em água (100 mL), agitada por 15 minutos à temperatura ambiente, e filtrada. Lavagem com água e secagem proporcionaram o composto do título (1,51 g, 69%), que foi obtido como um sólido amarelo. MS: m/e = 398,2 [M+H]⁺.

15 c) N-Ciclopropil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida

A uma suspensão de imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona (200 mg, 0,50 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL), foi adicionada ciclopropilamina (37 mg, 0,65 mmol), e a mistura foi agitada por 3 horas a 80 °C. Após resfriamento à temperatura ambiente, a suspensão resultante foi concentrada. Purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (149 mg, 77%) como um sólido branco. MS: m/e = 387,2 [M+H]⁺.

25 Exemplo 79

N-Ciclopropilmetil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida

Conforme descrito para o exemplo 78c, imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona (200 mg, 0,50 mmol) foi convertida usando-se aminometilciclopropano em vez de ciclopropilamina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 88 mg, 44%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 433,3 [M+H]⁺.

Exemplo 80{4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolin-4-il-metanona

Conforme descrito para o exemplo 78c, imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona (200 mg, 0,50 mmol) foi convertida usando-se morfolina em vez de ciclopropilamina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 196 mg, 94%), que foi obtido como uma espuma incolor. MS: m/e = 417,3 [M+H]⁺.

10 Exemplo 814-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-N-(tetra-hidro-piran-4-il)-benzamida

Conforme descrito para o exemplo 78c, imidazol-1-il-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanona (200 mg, 0,50 mmol) foi convertida usando-se 4-aminotetra-hidropirano em vez de ciclopropilamina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 100 mg, 46%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 431,3 [M+H]⁺.

Exemplo 8220 {4-[5-(5-Ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,53 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se 4-aminotetra-hidropirano (161 mg, 1,59 mmol) e N,N-di-isopropilaetilamina (137 mg, 1,06 mmol) em vez de tio-morfolina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:40:20:0 a 0:75:20:5, 84 mg, 35%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 459.4 [M+H]⁺.

30 Exemplo 832-(2,5-Diflúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se

ácido 2,5-difluorobenzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 211 mg, 68%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 340,2 [M+H]⁺.

Exemplo 84

5 2-(2,3-Difluór-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 2,3-difluór-benzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 108 mg, 35%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 340,2 [M+H]⁺.

Exemplo 85

2-(2-Metóxi-4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-fluór-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi convertido usando-se 1H-1,2,3-triazol (197 mg, 2,84 mmols) e carbonato de potássio (47 mg, 0,34 mmol) em vez de tiomorfolina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 20:60:20, 34 mg, 15%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 401.2 [M+H]⁺.

20 Exemplo 86

2-(2-Metóxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-fluór-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi convertido usando-se 1H-1,2,3-triazol (197 mg, 2,84 mmols) e carbonato de potássio (47 mg, 0,34 mmol) em vez de tiomorfolina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 20:60:20, 56 mg, 25%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 401.2 [M+H]⁺.

Exemplo 87

30 2-(4,5-Difluór-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 4,5-difluór-2-metoxibenzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto

do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 0:80:20, 168 mg, 49%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 340.2 [M+H]⁺.

Exemplo 88

5 {4-[5-(4-Flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-ilmetil}-metil-amina

A uma solução de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (241 mg, 0,69 mmol) em tetracloreto de carbono (2 mL), foi adicionada N-bromossuccinimida (122 mg, 0,69 mmol) e 2,2'-
10 azobis(2-metilpropionitrila) (11 mg, 0,07 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 18 horas a 70 °C. Ela foi diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com sódio hidrogenocarbonato de aquoso (1 N, 10 mL). A fase aquosa foi extraída com diclorometano e secada sobre sulfato de sódio. O material bruto resultante foi suspenso em solução de metilamina (2 M em THF,
15 2,0 mL, 4,0 mmol) e carbonato de potássio (110 mg, 0,80 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 2 horas a 50 °C. A mistura foi diluída com acetato de etila (20 ml), lavada duas vezes com carbonato de sódio aquoso (meio saturado), e foi extraída com acetato de etila. Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de
20 etila:diclorometano:metanol = 40:40:20:0 a 0:75:20:5) proporcionaram o composto do título (119 mg, 46%) como um sólido branco. MS: m/e = 381.2 [M+H]⁺.

Exemplo 89

25 N-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-acetamida

A uma solução de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em tetra-hidrofurano (4 mL), foram adicionados N,N-di-isopropilamina (111 mg, 0,86 mmol), 4-dimetilaminopiridina (7,0 mg, 0,06 mmol) e cloreto de acetila (59 mg, 0,75
30 mmol), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 6 horas. A suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com carbonato de sódio aquoso (saturado). Secagem sobre sulfato de sódio e concentração propor-

cionaram o composto do título (162 mg, 72%) como um sólido amarelo. MS: $m/e = 391,2 [M+H]^+$.

Exemplo 90

N-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-

5 propionamida

A uma solução de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) em tetra-hidrofurano (4 mL), foram adicionados N,N-di-isopropilamina (111 mg, 0,86 mmol), 4-dimetilaminopiridina (7,0 mg, 0,06 mmol) e cloreto de propionila (69 mg, 0,75 mmol), e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 22 horas. Após aquecimento a 50 °C por outras 26 horas, a suspensão resultante foi extraída com acetato de etila (20 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com carbonato de sódio aquoso (saturado). Secagem sobre sulfato de sódio e concentração proporcionaram o composto do título (206 mg, 89%) as um sólido amarelo. MS: $m/e = 405,3 [M+H]^+$.

Exemplo 91

2-(4-Flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

A uma solução de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,95 g, 5,56 mmols) em tetracloreto de carbono (20 ml), foi adicionado N-bromo succinimida (990 mg, 5,56 mmols) e 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) (46 mg, 0,28 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 4 horas a 70 °C. 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) adicional (46 mg, 0,28 mmol) foi adicionada, e agitação foi continuada por outras 14 horas a 70 °C. N-Bromo succinimida (378 mg, 2,12 mmol) foi adicionada, e a mistura agitada por outras 4 horas a 90 °C. Após a mistura de reação ser resfriada até 0°C, a suspensão foi filtrada e foi lavada com diclorometano (30 mL) e hidrogenocarbonato de sódio aquoso (1 N). Ela foi extraída com dicloroetano e secada sobre sulfato de sódio, resultando em material bruto (1,66 g).

Uma parte deste sólido marrom-claro (200 mg) foi dissolvida em tetra-hidropirano (2 mL), metóxido de sódio (30% em metanol, 0,43 ml, 2,32 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 1 hora à temperatura ambiente. Ela foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com clo-

reto de amônio aquoso (saturado). As camadas aquosas foram extraídas com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio. Purificação por cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20) proporcionaram o composto do título (25 mg, 14%) como um sólido branco. MS: $m/e = 382,3 \text{ [M+H]}^+$.

Exemplo 92

{4-[5-(4-Flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-metanol

A uma solução de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (1,95 g, 5,56 mmols) em tetracloreto de carbono (20 mL) foi adicionado N-bromo succinimida (990 mg, 5,56 mmols) e 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila) (46 mg, 0,28 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 4 horas a 70 °C. 2,2'-azobis(2-metilapropionitrila) adicional (46 mg, 0,28 mmol) foi adicionada e agitação foi continuada por outras 14 horas a 70 °C. N-Bromo succinimida (378 mg, 2,12 mmols) foi adicionada, e a mistura agitada por outras 4 horas a 90 °C. Após a mistura de reação ser resfriada a 0°C, a suspensão foi filtrada e lavada com diclorometano (30 mL l) e hidrogenocarbonato de sódio aquoso (1 N). Ela foi extraída com dicloroem-tano e secada sobre sulfato de sódio, resultando no material bruto (1,66 g). Uma parte deste sólido marrom-claro (200 mg) foi suspensa em água (0,5 mL) e DMSO (2,0 mL), e a mistura de reação foi agitada por 18 horas a 60 °C, e a solução resultante foi diluída com acetato de etila (10 mL) e lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL). As camadas aquosas foram extraídas com acetato de etila. Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 20:60:20) proporcionaram o composto do título (57 mg, 33%) como um sólido branco. MS: $m/e = 368,1 \text{ [M+H]}^+$.

Exemplo 93

2-Metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 2-metoxinicotínico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 163 mg,

53%), que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 335,3 [M+H]^+$.

Exemplo 94

4-(4-{5-[3-(3-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina

5 A uma solução de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,85 mmol) em diclorometano (4 mL), foi adicionada hidrazida de ácido 2-metóxi-4-morfolin-4-il-benzoico (266 mg, 0,85 mmol) e cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolium (313 mg, 1,85 mmol). Após a so-
lução ser agitada por 15 minutos à temperatura ambiente, trietilamina (0,59
10 ml, 4,21 mmols) foi adicionada sobre um período de 2 minutos, e a mistura de reação foi agitada por 18 horas nesta temperatura. Ela foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com carbonato de sódio aquoso (meio sa-
turado). As camadas aquosas foram extraídas com acetato de etila. Seca-
gem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO_2 , hepta-
15 no:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20) proporcionaram o composto do título (235 mg, 62%) como um sólido branco. MS: $m/e = 453,1 [M+H]^+$.

Exemplo 95

4-{3-Metóxi-4-[5-(3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

20 Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (*Polish Journal of Chemistry*, 56(2), 257-266, 1982, 200 mg, 1,06 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico foi convertido ao composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de eti-
la:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 29 mg, 8%), que foi obtido como um
25 sólido branco. MS: $m/e = 405,3 [M+H]^+$.

Exemplo 96

4-{4-[5-(3,5-Difenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina

30 Conforme descrito para o exemplo 94, ácido de 3,5-difenil-isoxazol-4-carboxílico (*Heterocycles*, 29(4), 667-677, 1989, 200 mg, 0,75 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido ao composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de eti-
la:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 168 mg, 46%), que foi obtido como

um sólido branco. MS: m/e = 481,2 [M+H]⁺.

Exemplo 97

4-(4-{5-[3-(2-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina

- 5 Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,84 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 227 mg, 60%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 453,1
- 10 [M+H]⁺.

Exemplo 98

4-(4-{5-[3-(4-Flúor-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina

- 15 Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-carboxílico (WO2001029015, 200 mg, 0,90 mmol) em vez de 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-ácido carboxílico, foi convertido ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 33 mg, 9%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 423,1
- 20 [M+H]⁺.

Exemplo 99

2-Cloro-6-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

a) 2,6-Dicloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

- 25 Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (400 mg, 1,84 mmol) foi convertida usando-se ácido 2,6-dicloronicotínico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 40:60, 240 mg, 35%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 373,0/375,0 [M+H]⁺.

a) 2-Cloro-6-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

30

A uma solução de 2,6-dicloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (316 mg, 0,85 mmol) em tetra-hidrofurano (3 mL), e metanol (3 mL) foi adicionado hidreto de sódio (55% de dispersão em

óleo mineral, 41 mg, 0,93 mmol), e a mistura de reação foi agitada por 4 horas à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi diluída com diclorometano (10 mL), e foi lavada salmoura (meio saturada, 10 mL). As camadas aquosas foram extraídas com diclorometano (10 mL) e secadas sobre sulfato de sódio. O filtrado foi tratado com terc-butilmetiléter (20 mL), e o diclorometano foi destilado. A suspensão resultante foi agitada por 5 minutos, filtrada e lavada com terc-butilmetiléter, proporcionando o composto do título (51 mg, 16%), que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 369.0 [M+H]^+$.

Exemplo 100

10 2,6-Dimetóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (500 mg, 2,30 mmols) foi convertida usando-se ácido 2,6-dimetoxinicotínico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 80:20 a 40:60, 204 mg, 24%), que foi obtido

15 como um sólido branco. MS: $m/e = 365.2 [M+H]^+$.

Exemplo 101

4-(4-{5-[3-(4-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (132 mg, 0,60 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido ao composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 120 mg, 46%), que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 437,2 [M+H]^+$.

Exemplo 102

25 4-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 3-piridin-3-il-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (122 mg, 0,60 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido ao composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:50:10:0 a 0:90:0:10, 147 mg, 59%), que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 420,1 [M+H]^+$.

Exemplo 103

4-(3-Metóxi-4-{5-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina

a) ácido 3-(4-Trifluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico

Conforme descrito para o exemplo 69b, etila éster de ácido 3-(4-trifluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (*Journal of Agricultural e Food Chemistry*, 43(1), 219-228, 1995, 329 mg, 1,10 mmol) em vez de etil éster de ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido ao composto do título (239 mg, 80%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 270,4 [M-H]⁻.

b) 4-(3-Metóxi-4-{5-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 3-(4-trifluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (162 mg, 0,60 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 60:20:20 a 0:80:20, 202 mg, 70%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 487,3 [M+H]⁺.

Exemplo 104

4-(3-Metóxi-4-{5-[5-metil-3-(4-metil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 3-(4-metil-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (*Journal of the Chemical Society*, 5838-5845, 1963, 130 mg, 0,60 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano:metanol = 40:50:10:0 a 0:90:0:10, 67 mg, 26%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 433,3 [M+H]⁺.

Exemplo 105

4-{4-[5-(5-Cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (*Journal of Organic Chemistry*, 51(6), 945-947, 1986, 610 mg, 2,73 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico, foi convertido ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 60:40 a 0:100, 582 mg, 49%) que foi obtido como um sólido marrom-

claro. MS: $m/e = 439.1 [M+H]^+$.

Exemplo 106

4-{4-[5-(2-Metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-dimetil-amina

- 5 A uma suspensão de 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina (100 mg, 0,23 mmol) em DM-SO (1 mL), foi adicionado hidrocloreto de dimetilamina (93 mg, 1,14 mmol) e carbonato de potássio (158 mg, 1,14 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente. Ela foi diluída com água (5 mL), e a
- 10 suspensão resultante foi agitada por 15 minutos nesta temperatura. Filtração e lavagem com água (5 mL) e terc-butilmetiléter (5 mL) proporcionaram o composto do título (80 mg, 78%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 448,2 [M+H]^+$.

Exemplo 107

- 15 4-{4-[5-(2-Metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-morfolina

- Conforme descrito para o exemplo 106, 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina (100 mg, 0,23 mmol) usando-se morfolina em vez de hidrocloreto de dimetilamina, e carbonato de potássio foi convertido ao composto do título (100 mg, 90%) que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 490.3 [M+H]^+$.
- 20

Exemplo 108

4-(4-{5-[3-(3-Flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina

- 25 Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico (*Journal of the Chemical Society*, 5838-5845, 1963, 94 mg, 0,43 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico foi convertido ao composto do título (92 mg, 50%) que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 437.2 [M+H]^+$.

- 30 Exemplo 109

4-(4-{5-[3-(4-Cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 3-(4-cloro-fenil)-5-

metil-isoxazol-4-carboxílico (23 mg, 0,10 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico foi convertido ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 20:80, 24 mg, 55%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 453.1 [M+H]⁺.

5 Exemplo 110

4-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-tiofeno-2-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 5-metil-3-tiofeno-2-il-isoxazol-4-carboxílico (*Journal of the Chemical Society*, 5838-5845, 1963, 200 mg, 0,96 mmol) em vez de ácido 3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico foi convertido ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 20:80, 157 mg, 39%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 425.2 [M+H]⁺.

Exemplo 111

15 Etil-{4-[5-(2-metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-amina

Conforme descrito para o exemplo 106, 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina (100 mg, 0,23 mmol) usando-se etilamina em vez de hidrocloreto de dimetilamina e carbonato de potássio foi convertido ao composto do título (88 mg, 86%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 448.3 [M+H]⁺.

Exemplo 112

4,4-Diflúor-1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina

25 a) 2-(4-Iodo-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (1,00 g, 4,60 mmols) foi convertida usando-se ácido 4-iodobenzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 70:10:20 a 40:40:20, 1,21 g, 62%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 430,2 [M+H]⁺.

b) 4,4-Diflúor-1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina

A uma solução de 2-(4-iodo-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-

[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,47 mmol) em tolueno (2 mL) foram adicionados sob uma atmosfera de nitrogênio 2-(diciclo-hexilfosfino)bifenila (15 mg, 0,04 mmol), (complexo de clorofórmio) tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (0) (15 mg, 0,01 mmol), terc-butóxido de sódio (107 mg, 1,12 mmol) e hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina (88 mg, 0,56 mmol). A mistura de reação foi agitada por 1 hora a 100 °C e foi extraída com água (20 mL) e acetato de etila (20 mL). A camada aquosa foi extraída com acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura. Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 50:50) proporcionaram o composto do título (138 mg, 70%) como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 423,3 [M+H]⁺.

Exemplo 113

4-{3-Metóxi-4-[5-(3-fenil-5-pirazol-1-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 106, 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina (100 mg, 0,23 mmol) usando-se pirazol em vez de hidrocloreto de dimetilamina foi convertida ao composto do título (85 mg, 79%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 471.3 [M+H]⁺.

Exemplo 114

4-{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (153 mg, 0,41 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se morfolina em vez de tiomorfolina ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:metanol = 60:40:0 a 0:95:5, 20 mg, 11%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 437.0 [M+H]⁺.

Exemplo 115

4-[5-(2-Metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-carbonitrila

A uma suspensão de 4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-

[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina (145 mg, 0,33 mmol) em DMF (2 mL) foi adicionado cianeto de sódio (18 mg, 0,36 mmol), e a mistura foi agitada por 18 horas à temperatura ambiente. A suspensão amarela-verde resultante foi tratada com água (15 ml) e resfriada a 0°C. Após agitação por 15 minutos a 0°C, a suspensão foi filtrada e lavada duas vezes em água gelada (5 ml), proporcionando o composto do título (119 mg, 84%), que foi obtido como um sólido amarelo. MS: m/e = 430,3 [M+H]⁺.

Exemplo 116

4-{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (400 mg, 1,08 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido ao composto do título (460 mg, 94%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 453.2 [M+H]⁺.

Exemplo 117

1,1-dióxido de 4-{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

A uma suspensão de 4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (400 mg, 0,88 mmol) em metanol (6 mL) e água (0,3 mL) foi adicionado sal de monopersulfato de potássio (1,09 g, 1,77 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura foi aquecida por 18 horas a 80 °C. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, bisulfito de sódio (38% em água, 3 mL) foi adicionado e agitado por 0,5 hora à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi extraída com diclorometano (20 mL) e lavada com carbonato de sódio aquoso (meio saturado). Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 40:40:20 a 10:70:20) proporcionaram o composto do título (228 mg, 53%) como um sólido branco. MS: m/e = 485.3 [M+H]⁺.

Exemplo 118

2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2,4,5-triflúor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de 5-metil-3-fenil-

isoxazol-4- carboxílico (4,18 g, 19,2 mmol) foi convertida usando-se ácido 2,4,5-trifluorobenzoico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (3,16 g, 46%), que foi obtido como um sólido branco. MS: m/e = 358.1 [M+H]⁺.

Exemplo 119

5 4-{2,5-Diflúor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}- tiomorfolina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(2,4,5-triflúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (400 mg, 1,12 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi
10 convertido ao composto do título (348 mg, 71%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 441.2 [M+H]⁺.

Exemplo 120

1,1-dióxido de 4-{2,5-Diflúor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)- [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina

Conforme descrito para o exemplo 117, 4-{2,5-diflúor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina (208 mg, 0,47 mmol) em vez de 4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina foi convertida ao composto do título (SiO₂, heptano:acetato de etila:diclorometano = 40:40:20 a 10:70:20, 129
20 mg, 58%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 473,3 [M+H]⁺.

Exemplo 121

2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofeno-2-il-[1,3,4]oxadiazol

A uma suspensão de ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico
25 (357 mg, 1,76 mmol) em diclorometano (7 mL) foi adicionado ácido tiofeno-2-carboxílico hidrazida (250 mg, 1,76 mmol) e cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazólio (654 mg, 3,87 mmol). Após a solução ser agitada por 15 minutos à temperatura ambiente, trietilamina (1,2 mL, 8,79 mmols) foi adicionada a 0°C, e a suspensão marrom-clara foi agitada por 18 horas, enquanto se aquece a temperatura ambiente. Ela foi lavada com água (25 mL)
30 e carbonato de sódio aquoso (meio saturado, 25 mL). As camadas aquosas foram extraídas com diclorometano e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio. Purificação por cromatografia (SiO₂,

heptano:acetato de etila = 100:0 a 70:30) proporcionaram o composto do título (233 mg, 43%) como um semissólido amarelo-claro. MS: $m/e = 310.3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 122

5 2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofeno-3-il-[1,3,4]oxadiazol

Conforme descrito para o exemplo 121, ácido 5-metil-3-fenilisoxazol-4-carboxílico (357 mg, 1,76 mmol) usando-se hidrazida de ácido tiofeno-3-carboxílico em vez de hidrazida de ácido tiofeno-2-carboxílico foi convertido ao composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 90:10 a 60:40, 207 mg, 38%), que foi obtido como um semissólido amarelo-claro. MS: $m/e = 310.3$ $[M+H]^+$.

Exemplo 123

4-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-tiofeno-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

15 a) Etila éster de ácido 5-metil-3-tiofeno-3-il-isoxazol-4-carboxílico

Conforme descrito para o exemplo 69a, cloreto de N-hidróxi-tiofeno-3-carboximidoila (*Organic Letters*, 8(17), 3679-3680, 2006, 11.4 g, 69.6 mmol) em vez de cloreto de N-hidroxibenzenocarboximidoila usando-se 2-butinoato de etila em vez de etila éster de ácido ciclopropil-propinoico foi convertido ao composto do título (15,0 g, 91%), que foi obtido como um líquido marrom escuro. MS: $m/e = 238.0$ $[M+H]^+$.

b) ácido 5-metil-3-tiofeno-3-il-isoxazol-4-carboxílico

Conforme descrito para o exemplo 69b, etila éster de ácido 5-metil-3-tiofeno-3-il-isoxazol-4-carboxílico (2.73 g, 11,5 mmol) em vez de etila éster de ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico foi convertido ao composto do título (1,60 g, 67%), que foi obtido como um sólido marrom. MS: $m/e = 210.1$ $[M+H]^+$.

c) 4-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-tiofeno-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina

Conforme descrito para o exemplo 94, ácido 5-metil-3-tiofeno-3-il-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,96 mmol) em vez de ácido 3-(3-clorofenil)-5-metil-isoxazol-4-carboxílico foi convertido ao composto do título (SiO_2 , acetato de etila:diclorometano = 10:90 a 30:70, 35 mg, 10%), que foi ob-

tido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 378,2 [M+H]^+$.

Exemplo 124

(2-Metóxi-etil)-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina

- 5 Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,57 mmol) foi convertido usando-se 2-metoxietilamina em vez de tiomorfolina ao composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila = 50:50 a 0:100, 78 mg, 34%), que foi obtido como uma espuma não-branca. MS: $m/e = 407,4 [M+H]^+$.

10 Exemplo 125

4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol

- Conforme descrito para o exemplo 2, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (200 mg, 0,92 mmol) foi convertida usando-se ácido 1H-benzoimidazol-4-carboxílico em vez de *ácido o-toluico* ao composto do título (SiO_2 , diclorometano:metanol:amônia = 95:5:0) = 100:0 a 80:20, 32 mg, 10%), que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 344,2 [M+H]^+$.

Exemplo 126

{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metilsulfanil-etil)-amina

- 20 Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (300 mg, 0,81 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se 2-(metiltio)etilamina em vez de tiomorfolina ao composto do título (273 mg, 76%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 441,2 [M+H]^+$.

Exemplo 127

{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metanossulfonil-etil)-amina

- 30 Conforme descrito para o exemplo 117, {2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metilsulfanil-etil)-amina (200 mg, 0,45 mmol) em vez de 4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina foi convertida ao

composto do título (SiO_2 , heptano:acetato de etila:metanol = 50:50:0 a 0:95:5, 140 mg, 65%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 473.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 128

5 1-(2-{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-pirrolidin-2-ona

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se 1-(2-amino-etil)-pirrolidin-2-ona em vez de tiomorfolina ao composto do título (231 mg, 89%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 478.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 129

15 2-{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etanol

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se etanolamina em vez de tiomorfolina ao composto do título (160 mg, 72%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 411.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 130

rac-{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-amina

25 Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se rac-tetra-hidrofurfurilamina em vez de tiomorfolina ao composto do título (129 mg, 53%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: $m/e = 451,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 131

{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil-amina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se 2-(aminoetil)piridina em vez de tiomorfolina ao composto do título (188 mg, 76%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 458,3 [M+H]⁺.

Exemplo 132

{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se 1-(2-aminoetil)pirrolidina em vez de tiomorfolina ao composto do título (145 mg, 58%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 464,2 [M+H]⁺.

Exemplo 133

1-(2-{2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-imidazolidin-2-ona

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se 1-(2-aminoetila)imidazolidin-2-ona em vez de tiomorfolina ao composto do título (203 mg, 78%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 479,2 [M+H]⁺.

Exemplo 134

N-{3-Metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-formamida

Uma mistura de 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina (200 mg, 0,57 mmol) e ácido fórmico (2,1 mL, 55,6 mmols) foi agitada a 90°C por 2 horas. Após concentração, purificação do resíduo por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila:metanol = 50:50:0 a 0:95:5) proporcionou o composto do título (21 mg, 10%) como um sólido amarelo. MS: m/e = 377,3 [M+H]⁺.

Exemplo 135

N'-(2-Flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina

Conforme descrito para o exemplo 26, 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol (200 mg, 0,54 mmol) em vez de 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol foi convertido usando-se N,N-dimetiletilenodiamina em vez de tiomorfolina ao composto do título (202 mg, 85%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 438,4 [M+H]⁺.

10 Exemplo 136

4-{5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina

a) 2-Cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

A uma solução de hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (5,00 g, 23,0 mmols) em diclorometano (100 mL), foi adicionado ácido 6-cloronicotínico (4,71 g, 29,9 mmols) e cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazólio (8,56 g, 50,6 mmols). Após a suspensão ser agitada por 15 minutos à temperatura ambiente, ela foi resfriada a 0°C, e N,N-diisopropila etila amina (19,7 mL, 115 mmol) foi adicionada vagarosamente. A mistura de reação foi agitada por 18 horas enquanto se aquece a temperatura ambiente. Ela foi lavada com carbonato de sódio aquoso (saturado) e as camadas aquosas foram extraídas com diclorometano. Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 50:50) proporcionaram o composto do título (4,78 g, 61%) como um sólido amarelo-claro. MS: m/e = 339,2 [M+H]⁺.

b) 4-{5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina

A uma solução de 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmol) em DMSO (2 mL) foi adicionada morfolina (257 mg, 2,95 mmols), e a mistura de reação foi aquecida por 1 hora a 160°C. Após resfriamento à temperatura ambiente, ela foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com carbonato de sódio aquoso (saturado) e água. Secagem sobre sulfato de sódio e purificação por cromatografia

tografia (SiO₂, heptano:acetato de etila = 80:20 a 70:30) proporcionaram o composto do título (162 g, 70%) como um sólido branco. MS: m/e = 390,3 [M+H]⁺.

Exemplo 137

5 2-{5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamino}- etanol

Conforme descrito para o exemplo 136b, 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmol) foi convertida usando-se etanolamina em vez de morfolina ao composto do título
10 (126 mg, 59%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 364,3 [M+H]⁺.

Exemplo 138

4-{5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}- tiomorfolina

Conforme descrito para o exemplo 136b, 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (400 mg, 1,18 mmol) foi convertida usando-se tiomorfolina em vez de morfolina ao composto do título
15 (126 mg, 59%), que foi obtido como um sólido esbranquiçado. MS: m/e = 406,3 [M+H]⁺.

20 Exemplo 139

{5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-(tetra- hidro-piran-4-il)-amina

Conforme descrito para o exemplo 136b, 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmol) foi con-
25 vertida usando-se 4-aminotetra-hidropirano em vez de morfolina ao compos-
to do título (117 mg, 49%), que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS:
m/e = 404,4 [M+H]⁺.

Exemplo 140

30 5'-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetra-hidro-2H- [1,2']bipiridinil-4-ol

Conforme descrito para o exemplo 136b, 2-cloro-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,59 mmol) foi convertida usando-se 4-hidroxipiperidina em vez de morfolina ao composto do

título (17 mg, 7%), que foi obtido como um sólido amarelo-claro. MS: $m/e = 404.5 [M+H]^+$.

Exemplo 141

1,1-dióxido de 4-{5-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
 5 piridin-2-il}-tiomorfolina

Conforme descrito para o exemplo 117, 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina (200 mg, 0,49 mmol) em vez de 4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina foi convertida ao composto do título
 10 (SiO₂, heptano:acetato de etila = 50:50 a 0:100, 157 mg, 73%), que foi obtido como um sólido branco. MS: $m/e = 438.1 [M+H]^+$.

Exemplo 142

4-{6-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-
morfolina

15 a) 5-Bromo-2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina

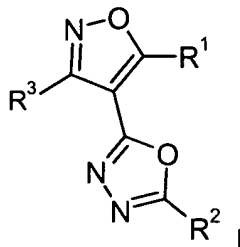
Conforme descrito para o exemplo 137a, hidrazida de ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (4,14 g, 19,0 mmols) usando-se 5-bromo-2-carbóxi piridina em vez de ácido 6-cloronicotínico foi convertida ao composto do título (2,83 g, 39%), que foi obtido como um sólido marrom. MS:
 20 $m/e = 385,1 [M+H]^+$.

b) 4-{6-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-
morfolina

Uma mistura de 5-bromo-2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina (200 mg, 0,52 mmol), morfolina (455 μ L, 5,22
 25 mmols) e iodeto de tetrabutilamônio (41 mg, 0,10 mmol) foi irradiada no micro-ondas por 1,5 horas a 160°C. Após resfriamento à temperatura ambiente, a suspensão resultante foi diluída com acetato de etila (15 mL), e agitada por 15 minutos nesta temperatura. Filtragem e lavagem com água (2 mL), e com acetato de etila (1 mL), proporcionaram o composto do título (95 mg,
 30 47%), que foi obtido como um sólido marrom-claro. MS: $m/e = 390.3 [M+H]^+$.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol, caracterizados pelo fato de que apresentam a fórmula



na qual

5 R¹ é hidrogênio, halogênio, arila, heterociclila, heteroarila, ciano, alquila inferior, -(CH₂)_n-cicloalquila, -(CH₂)_n-N(R)₂, -(CH₂)_n-O-alquila inferior ou -(CH₂)_n-OH;

n é 0, 1 ou 2

R é hidrogênio ou alquila inferior;

10 R² é cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, que são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, -NR^aR^b, -C(O)-NR^aR^b, -C(O)-heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior;

15 R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquilsulfonila inferior, -C(O)H, -(CH₂)_n-N(R)₂, -(CH₂)_n-O-alquila inferior, -(CH₂)_n-S-alquila inferior, -(CH₂)_n-S(O)₂-alquila inferior, heteroarilsulfonila, alquila inferior, -(CH₂)_n-heterociclila, opcionalmente substituída por alquila inferior, ou é -(CH₂)_n-cicloalquila, -(CH₂)_n-heteroarila, -(CH₂)_n-OH, -(CO)-R', no qual R' é alquila inferior, cicloalquila ou heteroarila;

20 R³ é arila ou heteroarila, que são opcionalmente substituídas por halogênio ou alquila inferior substituída por halogênio;

 bem como sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis destes;

 com a condição de que 2-furan-2-il-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-

il)-[1,3,4]-oxadiazol, 2-(5-bromo-furan-2-il)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]-oxadiazol, e 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(5-nitro-furan-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol estejam excluídos.

2. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R² é arila, que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, -NR^aR^b, -C(O)-NR^aR^b, -C(O)-heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior, e R^a e R^b são como definidos na reivindicação 1.

3. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 2, caracterizados pelo fato de que são selecionados a partir do grupo consistindo em:

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-fenil-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-o-tolil-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(3-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(4-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(2-etóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(2,4-dimetóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(2-metóxi-4-nitro-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,
 3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,
 2-(2-metóxi-4-metil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,
 2-(2,5-dimetóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,

{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,

{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metil-amida de ácido ciclopropanocarboxílico,

5 (4-{5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-ciclopropilmetil-amina,

ciclopropilmetil-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina,

10 4-{5-[5-(2-ciclopropil-etil)-3-fenil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenilamina,

N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-bis-metanossulfonil-amina,

N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-metanossulfonamida,

15 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amida de ácido tiofeno-3-carboxílico,

2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,

20 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,

1,1-dióxido de 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,

1-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidin-4-ol,

25 2-(4-metanossulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,

2-(3-metanossulfonil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,

5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-(4-nitro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol,

30 2-(4-imidazol-1-il-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,

4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamina,

2-(4-flúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,

4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-
tiomorfolina,

1,1-dióxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,

5 1-óxido de 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-
2-il]-fenil}-tiomorfolina,

(2S*,6R*)-2,6-dimetil-4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,

2-(2-difluorometóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
10 [1,3,4]oxadiazol,

2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-trifluorometóxi-fenil)-
[1,3,4]oxadiazol,

2-(3-flúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,

2-(2-benzilóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-

15 [1,3,4]oxadiazol,

1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-
piperidina,

2-(2-metóxi-4-trifluorometil-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,

20 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-trifluorometil-fenil)-
[1,3,4]oxadiazol,

2-(4-difluorometóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,

1-óxido de 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
25 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,

4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
benzonitrila,

2-[2-metóxi-4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-
isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol,

30 2-[4-(2-metil-imidazol-1-il)-fenil]-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,

2-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-
[1,3,4]oxadiazol,

- 2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,
- 5 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
fenil}-amida de ácido tiofeno-2-sulfônico,
- {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
fenil}-amida de ácido propano-2-sulfônico,
- {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
fenil}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina,
- 10 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
fenil}-(1-metil-piperidin-4-il)-amina,
- 1-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
il]-fenil}-piperazina,
- 1-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
il]-fenil}-4-metil-piperazina,
- 15 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
il]-fenil}-morfolina,
- 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2-metóxi-fenil)-
[1,3,4]oxadiazol,
- metil éster de ácido 4-[5-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzoico,
- 20 {3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
fenil}-dimetil-amina,
- 2-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-
[1,3,4]oxadiazol,
- 25 2-(2,4-diflúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,
- 4-{4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-
metóxi-fenil}-morfolina,
- N-ciclopropil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
il]-benzamida,
- 30 N-ciclopropilmetil-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-benzamida,
- {4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-

morfolin-4-il-metanona,

4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-N-(tetra-
hidro-piran-4-il)-benzamida,

5 {4-[5-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-
metóxi-fenil}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina,

2-(2,5-diflúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,

2-(2,3-diflúor-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,

10 2-(2-metóxi-4-[1,2,3]triazol-2-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-
il)-[1,3,4]oxadiazol,

2-(2-metóxi-4-[1,2,3]triazol-1-il-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-
il)-[1,3,4]oxadiazol,

15 2-(4,5-diflúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,

{4-[5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-
5-ilmetil}-metil-amina,

N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
il]-fenil}-acetamida,

20 N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
il]-fenil}-propionamida,

2-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-5-(5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol,

25 {4-[5-(4-flúor-2-metóxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-
5-il}-metanol,

4-(4-{5-[3-(3-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-
il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,

4-{3-metóxi-4-[5-(3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-
morfolina,

30 4-{4-[5-(3,5-difenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-
fenil}-morfolina,

4-(4-{5-[3-(2-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-
il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,

4-(4-{5-[3-(4-flúor-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,

4-(4-{5-[3-(4-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,

5 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-piridin-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,

4-(3-metóxi-4-{5-[5-metil-3-(4-trifluorometil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina,

10 4-(3-metóxi-4-{5-[5-metil-3-(4-metil-fenil)-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-fenil)-morfolina,

4-{4-[5-(5-cloro-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-metóxi-fenil}-morfolina,

{4-[5-(2-metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-dimetil-amina,

15 4-{4-[5-(2-metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-morfolina,

4-(4-{5-[3-(3-flúor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,

20 4-(4-{5-[3-(4-cloro-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-3-metóxi-fenil)-morfolina,

4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-tiofeno-2-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,

etil-{4-[5-(2-metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-il}-amina,

25 4,4-diflúor-1-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piperidina,

4-{3-metóxi-4-[5-(3-fenil-5-pirazol-1-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,

30 4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,

4-[5-(2-metóxi-4-morfolin-4-il-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-fenil-isoxazol-5-carbonitrila,

4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-

- [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
 1,1-dióxido de 4-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
 2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-(2,4,5-triflúor-fenil)-
- 5 [1,3,4]oxadiazol,
 4-{2,5-diflúor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
 1,1-dióxido de 4-{2,5-diflúor-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-tiomorfolina,
- 10 4-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-tiofeno-3-il-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-morfolina,
 (2-metóxi-etil)-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-amina,
 {2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metilsulfanil-etil)-amina,
- 15 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-metanossulfonil-etil)-amina,
 1-(2-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-pirrolidin-2-ona,
- 20 2-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etanol,
rac-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(tetra-hidro-furan-2-ilmetil)-amina,
 {2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-piridin-2-ilmetil-amina,
- 25 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-(2-pirrolidin-1-il-etil)-amina,
 1-(2-{2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenilamino}-etil)-imidazolidin-2-ona,
- 30 N-{3-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil}-formamida, ou
 N'-(2-flúor-5-metóxi-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil)-N,N-dimetil-etano-1,2-diamina.

4. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R^2 é heteroarila, que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-C(O)$ -heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior, e R^a e R^b são como definidos na reivindicação 1.

5. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 4, caracterizados pelo fato de que são selecionados a partir do grupo consistindo em:

2-cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
 8-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina,
 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol,
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona,
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina,
 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,
 1,3-dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona,
 5-[5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona,
 2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,

- 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indol,
2-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-
piridina,
2-cloro-6-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
5 [1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
2,6-dimetóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-
il]-piridina,
2-(5-Metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofeno-2-il-[1,3,4]oxadiazol,
2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-5-tiofeno-3-il-[1,3,4]oxadiazol,
10 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-
benzoimidazol,
4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-
2-il}-morfolina,
2-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-
15 2-ilamino}-etanol,
4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-
2-il}-tiomorfolina,
{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-
il}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina,
20 5'-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-
tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol,
1,1-dióxido de 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-
[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina, ou
4-{6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-
25 3-il}-morfolina.

6. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R^2 é heterociclila, que é opcionalmente substituída por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-C(O)$ -heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente

substituída por alquila inferior, e R^a e R^b são como definidos na reivindicação 1.

7. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R^2 é piridinila opcionalmente substituída por halogênio, alcóxi inferior, heterociclila ou NR^aR^b , em que R^a e R^b são como definidos na reivindicação 1.

8. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 7, caracterizados pelo fato de que são selecionados a partir do grupo consistindo em:

- 10 2-cloro-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 2-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamina,
- 15 2-cloro-4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 4-{4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,
- 20 2-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 2-cloro-6-metóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 2,6-dimetóxi-3-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina,
- 25 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-morfolina,
- [5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-ilamino}-etanol,
- 30 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina,
- {5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina,

5'-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-[1,2']bipiridinil-4-ol,

1,1-dióxido de 4-{5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-2-il}-tiomorfolina, ou

5 4-{6-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridin-3-il}-morfolina.

9. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R^2 é quinolinila.

10 10. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 9, caracterizados pelo fato de que são selecionados a partir do grupo consistindo em:

8-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina e 4-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-quinolina.

15 11. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que R^2 é 1-H-benzoimidazol-5-ila, 1,3-di-hidro-benzolimidazol-2-on-5-ila, ou 1,3-dimetil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-on-5-ila.

20 12. Derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula I de acordo com a reivindicação 11, caracterizados pelo fato de que são selecionados a partir do grupo consistindo em:

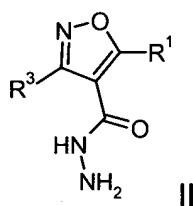
5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-benzoimidazol,

5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona,

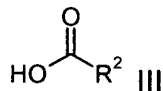
25 1,3-dimetil-5-[5-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona, e 5-[5-(5-isopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1,3-dimetil-1,3-di-hidro-benzoimidazol-2-ona.

13. Processo para a preparação de derivados de fórmula I como definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende:

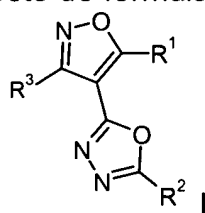
30 reagir um composto de fórmula



com um composto de fórmula



na presença de oxiclreto fosforoso
para dar um composto de fórmula



na qual R¹, R² e R³ são como definidos na reivindicação 1,

5 e, se desejado, converter um composto de fórmula I em um sal
farmaceuticamente aceitável.

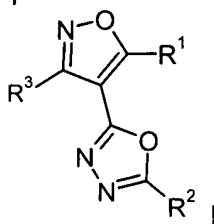
14. Composto de fórmula I como definido em qualquer uma das
reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que sempre é preparado
por um processo como definido na reivindicação 11, ou por um método equi-
10 valente.

15. Medicamento, caracterizado pelo fato de que contém um ou
mais compostos de fórmula I como definidos em qualquer uma das reivindi-
cações 1 a 12, e excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

16. Medicamento de acordo com a reivindicação 15, caracteriza-
do pelo fato de que é para o tratamento de doenças cognitivas ou adequa-
das como um intensificador cognitivo.

17. Medicamento de acordo com a reivindicação 16, caracteriza-
do pelo fato de que é para o tratamento de doença de Alzheimer.

18. Uso de um composto de fórmula I



na qual

R^1 é hidrogênio, halogênio, arila, heterociclila, heteroarila, ciano, alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquila, $-(CH_2)_n-N(R)_2$, $-(CH_2)_n-O$ -alquila inferior ou $-(CH_2)_n-OH$;

5 n é 0, 1 ou 2

R é hidrogênio ou alquila inferior;

R^2 é cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, que são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, $C(O)O$ -alquila inferior, alquilsulfonila inferior, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-C(O)$ -heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior;

15 R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquilsulfonila inferior, $-C(O)H$, $-(CH_2)_n-N(R)_2$, $-(CH_2)_n-O$ -alquila inferior, $-(CH_2)_n-S$ -alquila inferior, $-(CH_2)_n-S(O)_2$ -alquila inferior, heteroarilsulfonila, alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -heterociclila, opcionalmente substituída por alquila inferior, ou é $-(CH_2)_n$ -cicloalquila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CO)-R'$, no qual R' é alquila inferior, cicloalquila ou heteroarila;

R^3 é arila ou heteroarila, que são opcionalmente substituídas por halogênio ou alquila inferior substituída por halogênio;

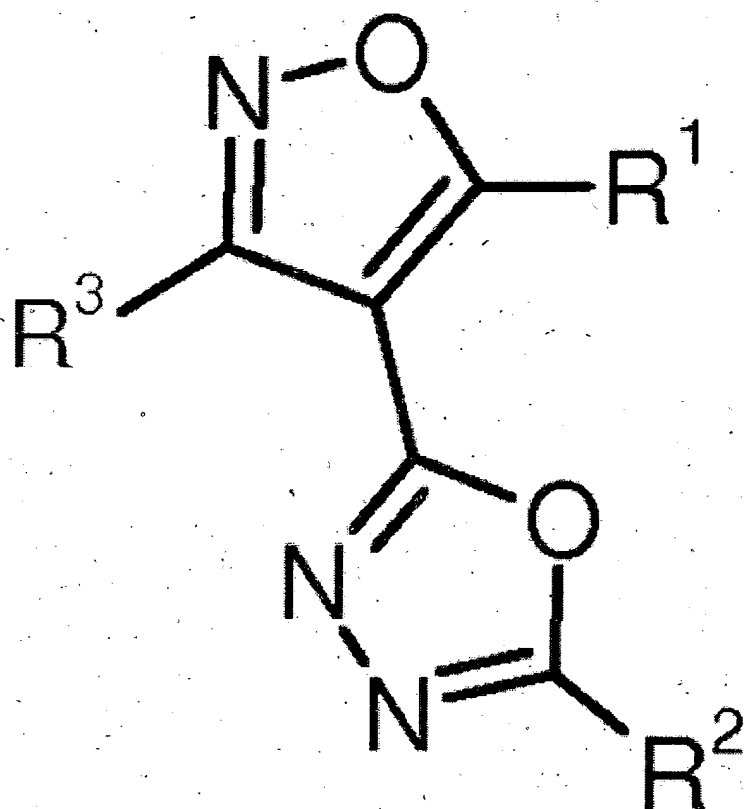
bem como sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes;

25 caracterizado pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças cognitivas ou um medicamento adequado como um intensificador cognitivo.

19. Uso de um composto de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que é para 30 preparação de um medicamento para o tratamento de doença de Alzheimer.

20. Invenção, caracterizada pelo fato de que é como aqui descrita anteriormente.

210620146-6

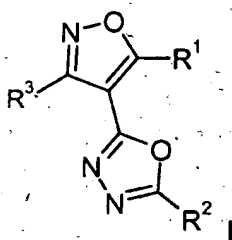


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE ARIL-ISOXAZOLO-4-IL-OXADIAZOL, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DOS REFERIDOS DERIVADOS, MEDICAMENTO QUE OS CONTÉM E USOS DE UM DESSES DERIVADOS".

A presente invenção refere-se a derivados de isoxazol-4-il-oxadiazol de fórmula



na qual

R^1 é hidrogênio, halogênio, arila, heterociclila, heteroarila, ciano, alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquila, $-(CH_2)_n$ -N(R)₂, $-(CH_2)_n$ -O-alquila inferior, ou $-(CH_2)_n$ -OH;

n é 0, 1 ou 2

R é hidrogênio ou alquila inferior;

R^2 é cicloalquila, arila, heteroarila ou heterociclila, que são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, ciano, nitro, alquila inferior, alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído por halogênio, alquila inferior substituída por halogênio, C(O)O-alquila inferior, alquilsulfonila inferior, $-NR^aR^b$, $-C(O)-NR^aR^b$, $-C(O)$ -heterociclila, benzilóxi, heterociclila opcionalmente substituída por hidróxi, halogênio ou alquila inferior, ou é heteroarila opcionalmente substituída por alquila inferior;

R^a e R^b são independentemente hidrogênio, alquilsulfonila inferior, $-C(O)H$, $-(CH_2)_n$ -N(R)₂, $-(CH_2)_n$ -O-alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -S-alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -S(O)₂-alquila inferior, heteroarilsulfonila, alquila inferior, $-(CH_2)_n$ -heterociclila, opcionalmente substituída por alquila inferior, ou é $-(CH_2)_n$ -cicloalquila, $-(CH_2)_n$ -heteroarila, $-(CH_2)_n$ -OH, $-(CO)-R'$, no qual R' é alquila inferior, cicloalquila ou heteroarila;

R^3 é arila ou heteroarila, que são opcionalmente substituídas por

halogênio ou alquila inferior substituída por halogênio; bem como sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis destes.

- Verificou-se que esta classe de compostos mostra alta afinidade e seletividade para locais de ligação de receptor GABA A $\alpha 5$, e pode ser útil
- 5 como intensificador cognitivo, ou para o tratamento de enfermidades cognitivas similares à doença de Alzheimer.