

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 392**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A01N 43/80** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.05.2012 E 12721146 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2710000**

54 Título: **Compuestos de dihidroisoxazol parasiticidas**

30 Prioridad:

**19.05.2011 WO PCT/CN2011/074294**

**23.03.2012 WO PCT/CN2012/072878**

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

**18.08.2015**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)**

**Lilly Corporate Center  
Indianapolis, IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**AN, ZENGYUN;  
CHEN, LIANG;  
CHEN, SHUHUI;  
DEFAUW, JEAN MARIE;  
HOLMSTROM, SCOTT DALE;  
HU, PING;  
TANG, CHONGZHI;  
WHITE, WILLIAM HUNTER;  
WU, WENTAO y  
ZHANG, YANG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 543 392 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

## Compuestos de dihidroisoxazol parasiticidas

5 Los ectoparásitos tal como pulgas, piojos, moscas, mosquitos, garrapatas y ácaros, así como los endoparásitos, tal como nematodos del tracto gastrointestinal, trematodos, y filaridos, son problemáticos para el hombre y los animales por igual. Estos parásitos afectan seriamente la productividad en la industria de animales domésticos reduciendo el aumento de peso, generando cuero, lana y carne de mala calidad y en algunos casos con el resultado de muerte. Los endoparásitos y ectoparásitos también son responsables, en parte, de la propagación de enfermedades y malestar en animales de compañía y de granja. Los ectoparásitos, en particular, son conocidos por albergar y transmitir una variedad de patógenos microbianos, incluyendo bacterias, virus y parásitos protozoarios, muchos de los cuales son patógenos para los seres humanos, otros mamíferos de sangre caliente y aves. Las enfermedades en las que han estado implicados los ectoparásitos incluyen, pero no están limitadas a, malaria, filariasis linfática y transmitida por sangre, tracoma, tripanosomiasis, leishmaniasis, Fiebre de las montañas rocosas, enfermedad de Lyme, babesiosis, y enfermedades transmitidas por alimentos debido a Salmonella, E. coli y Campylobacter, por ejemplo.

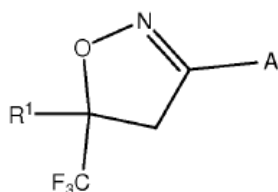
15 La importancia médica de las infestaciones parasiticidas ha impulsado el desarrollo de reactivos capaces de controlarlas. Los procedimientos para controlar la infestación parasiticida comúnmente encontrados, por ejemplo, se han centrado generalmente en el uso de insecticidas, que son a menudo infructuosos o insatisfactorios por una o más de las siguientes razones: (1) falta de cumplimiento del propietario o aplicador (se requiere una administración frecuente); (2) intolerancia conductual o fisiológica del animal al producto pesticida o medios de administración; (3) aparición de ectoparásitos resistentes al reactivo; y (4) impacto negativo en el medio ambiente y/o toxicidad.

20 En concreto, las garrapatas viven como parásitos en animales salvajes y domésticos y seres humanos, y se sabe o se sospecha que son responsables de la transmisión de patógenos incluyendo bacterias, virus, y parásitos protozoarios. En la actualidad, se considera que las garrapatas están en segundo lugar en el mundo en relación con los mosquitos en lo que respecta a vectores de enfermedades humanas, pero se considera que son el vector más importante de patógenos en América del Norte. La eliminación eficaz de las infestaciones de garrapatas es difícil y a menudo poco práctica, debido a la necesidad de un tratamiento concomitante del huésped inmediato, así como la reserva ambiental. Actualmente, el control de la garrapata se efectúa mediante el control integrado de plagas en el que los diferentes procedimientos de control están adaptados a un área o en contra de una de las especies de garrapatas con la debida atención a sus efectos ambientales.

30 Si bien el uso de insecticidas y pesticidas ha sido beneficioso, se necesitan compuestos, formulaciones y procedimientos alternativos o mejorados. Los compuestos formulaciones, y procedimientos deseables, no sólo proporcionarían terapias alternativas, sino que también superarían una o más de las limitaciones de los enfoques actuales. Estas limitaciones incluyen toxicidad y seguridad tanto de los animales como del usuario / propietario, eficacia limitada (por ejemplo, potencia y duración), y problemas de resistencia. También los obstáculos de administración impactan en el uso beneficioso de los insecticidas y pesticidas, que incluye el modo y la recurrencia de la administración. Por ejemplo, es deseable la reducción de la frecuencia de administración, manteniendo al mismo tiempo la eficacia ya que el tratamiento excesivo y repetido de los animales es a menudo inconveniente y/o difícil. Los compuestos de isoxazolina y sus usos como agentes antiparasitarios e insecticidas se describen en el documento WO 2007/079162, WO 2008/154528, WO2010 / 079077 y WO 2012/038851. Los compuestos de isoxazolina de cada una de estas divulgaciones son isoxazolininas de naftaleno con diferentes cadenas laterales.

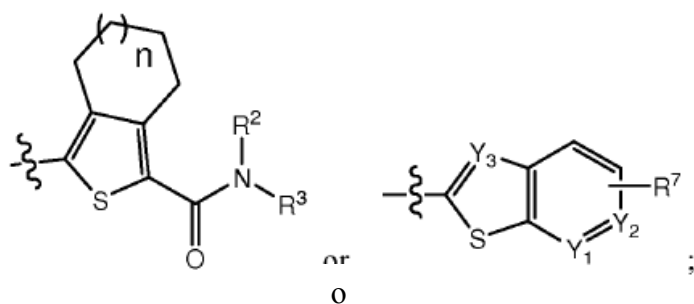
45 La presente invención abarca compuestos, procedimientos, y formulaciones parasiticidas su uso en y sobre animales y plantas, y que proporcionan opciones alternativas para la lucha contra las infestaciones de parásitos, en particular las infestaciones de ectoparásitos. Además, ciertos aspectos de la invención superan al menos algunas limitaciones en el uso de insecticidas y pesticidas actuales, particularmente en la provisión de control seguro, eficaz a largo plazo de los parásitos.

Se proporcionan compuestos, y sales del mismo, de la fórmula I:



I

en la que A es

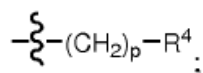


n es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es tienilo o fenilo, dicho tienilo o fenilo sustituido con 2 o 3 de los átomos de halo iguales o diferentes;

R<sup>2</sup> es en cada aparición independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

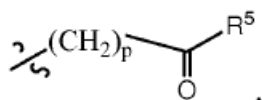
5 R<sup>3</sup> es



p es en cada aparición independientemente 0 o 1;

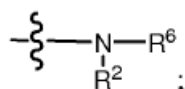
R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; cicloheteroalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; fenilo, tienilo, piridinilo, o

10

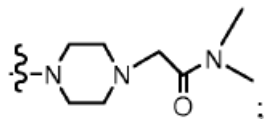


en la que uno de los carbonos en dichos cicloalquilos, independientemente, o cicloheteroalquilo puede formar un grupo carbonilo, y en la que dicho fenilo, tienilo, o piridinilo está opcionalmente sustituido con halo o un grupo carbamilo;

15 R<sup>5</sup> es hidroxilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o

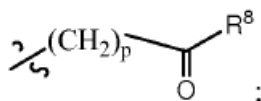


R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o alquinitio C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se combinan para formar, con el nitrógeno al que están unidos,

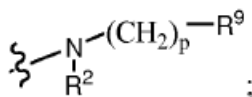


20 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, e Y<sub>3</sub> son carbono o nitrógeno siendo a lo sumo solamente uno de Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, e Y<sub>3</sub> nitrógeno, y cuando Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, o Y<sub>3</sub> es un carbono, cada uno puede estar sustituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

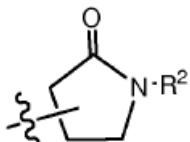
R<sup>7</sup> es hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o



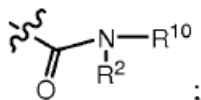
R<sup>8</sup> es hidroxilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o



R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,



o



y

- 5 R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>.

La invención proporciona una formulación, que incluye una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto o sal de la fórmula I y uno o más vehículos aceptables. La formulación además puede comprender al menos un principio activo adicional. Una formulación farmacéutica de la invención puede ser una formulación farmacéutica para seres humanos o una formulación farmacéutica veterinaria.

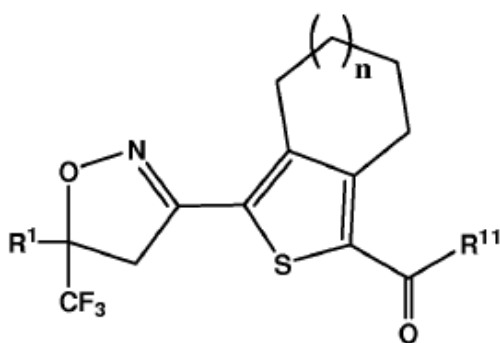
- 10 Se divulga un procedimiento para controlar infestaciones con ectoparásitos y endoparásitos de un animal que lo necesita que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o sal de la fórmula I a dicho animal. El procedimiento además puede proporcionar administrar al menos otro ingrediente activo a dicho animal. El animal puede ser un mamífero, y puede ser un animal de compañía o un ser humano, por ejemplo, un perro o gato.

- 15 Se divulga un procedimiento para la prevención y el tratamiento de enfermedades de transmisión a través de parásitos que comprende administrar al menos un compuesto de la invención a un animal que lo necesita.

Se divulga un procedimiento para el control de parásitos, caracterizado porque se permite que un compuesto de la fórmula I actúe sobre las plagas y/ o su hábitat. La invención proporciona el uso de compuestos o sales de los mismos de la fórmula I para el control de plagas.

- 20 La invención proporciona un compuesto o sal de la fórmula I para su uso en terapia. La invención además proporciona un compuesto o sal de la fórmula I para su uso en el control de infestaciones de ectoparásitos y endoparásitos.

La invención proporciona compuestos de la fórmula II, o una sal de los mismos, de la fórmula



II

en la que n es 0 o 1;

- 25 R<sup>1</sup> es tienilo o fenilo, dicho tienilo o fenilo sustituido con 2 o 3 de los átomos de halo iguales o diferentes; y R<sup>11</sup> es hidroxilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o un átomo de halo.

Estos compuestos tienen utilidad como intermediarios en los procesos para preparar ciertos compuestos de la fórmula I. Estos compuestos de Fórmula II pueden ser modificados químicamente para dar lugar a ciertos compuestos de fórmula II.

5 El animal huésped puede ser un mamífero o no mamífero, tal como un ave (pavos, pollos) o pescado. Cuando el animal huésped es un mamífero, el mismo puede ser un ser humano o mamífero no humano. Los mamíferos no humanos incluyen animales domésticos, tal como animales de compañía y animales de ganado. Los animales de ganado incluyen ganado, camélidos, cerdos, ovejas, cabras, y caballos. Los animales de compañía son perros, conejos, gatos, y otros animales de propiedad y mantenidos en estrecha asociación con los seres humanos como parte del vínculo humano-animal.

10 Los parásitos, a veces referidos también como plagas, incluyen tanto ectoparásitos como endoparásitos. Los ectoparásitos incluyen plagas de insectos y ácaros que comúnmente infestan o infectan a los animales, e incluyen las fases de huevo, larva, pupa, ninfa, y adulto de los mismos. Tales plagas incluyen pulgas, piojos, mosquitos, ácaros, garrapatas, escarabajos, y especies de moscas chupa sangre, mordedoras, o molestas. Los endoparásitos incluyen plagas de nematodos que comúnmente infectan animales e incluyen las etapas de huevo, larva, y adulto de los mismos. Tales plagas incluyen helmintos (lombrices, lombrices solitarias, gusanos del corazón), y son comercialmente importantes, ya que causan graves enfermedades en los animales, por ejemplo, en ovejas, cerdos, cabras, vacas, caballos, burros, camellos, perros, gatos, conejos, cobayas, hámsters, pollos, pavos, gallina de Guinea y otras aves de cría, así como pájaros exóticos. Los nematodos típicos son *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Qstertagia*, *Nematotirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Gesophagostomum*, *Charbertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capsliarsa*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* y *Parascaris*. Los tremátodos incluyen, en particular, la familia de Fasciolidae, especialmente *Fasciola hepatica*.

20 El control se refiere tanto a aliviar o eliminar una infestación actual, o prevenir una infestación, en o sobre un huésped animal o una planta.

25 Cantidad eficaz se refiere a la cantidad de un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, suficiente para controlar una infestación de endoparásitos o ectoparásitos, e incluye causar una reducción medible en la población de infestación del ectoparásitos o endoparásitos, y, como tal, dependerá de varios factores. Para su uso en o sobre animales, los intervalos para un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, en los procedimientos incluyen de 0,01 a 1,000 mg / kg y más deseablemente, 0,1 a 100 mg / kg del peso corporal del animal. La frecuencia de la administración también dependerá de varios factores, y puede ser una sola dosis administrada una vez al día, una vez a la semana, o una vez al mes, por una duración determinada por el médico practicante o veterinario. Los principios activos adicionales pueden ser administrados con un compuesto de la fórmula I.

30 Farmacéuticamente aceptable tal como se utiliza en la presente solicitud, por ejemplo con referencia a las sales y componentes de la formulación tal como vehículos, incluye "veterinariamente aceptable", y por lo tanto incluye aplicaciones de animales y seres humanos independientemente.

35 Las sales de los compuestos de la invención, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, y la metodología común para prepararlas, son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION y USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, enero de 1977.

40 Los compuestos de la Invención y sus sales se pueden formular como composiciones farmacéuticas para la administración. Tales composiciones farmacéuticas y procesos para la fabricación de os mismos son conocidos en la técnica para los seres humanos y mamíferos no humanos. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE y PRACTICE OF PHARMACY, (A. Gennaro, et al., eds., 19° edición, Mack Publishing Co., 1995). Las formulaciones se pueden administrar a través de diversos medios, incluyendo la administración oral, la administración parenteral tal como la inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal) o similares; la aplicación tópica con o sin penetración transdérmica tal como inmersión, pulverización, baño, lavado, vertido y manchado, y espolvoreo, o similares. Se pueden incluir principios activos adicionales en la formulación que contengan un compuesto de la invención o una sal del mismo.

45 Vehículo se utiliza en la presente memoria para describir cualquier ingrediente distinto de el/los componente/s activo/s en una formulación. La elección del vehículo en gran medida depende de factores tales como el modo particular de administración o aplicación, el efecto del vehículo en la estabilidad de la solubilidad y, y la naturaleza de la forma de dosificación.

50 Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> se refiere a alquilos de cadena lineal y ramificada que tienen de uno a cinco átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, n-butilo, iso-butilo, pentilo, isopentilo, y neopentilo.

Alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> se refiere a alquinilos de cadena lineal y ramificada que tienen de dos a cinco átomos de carbono, e incluye etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 3-metil-1-butinilo, pentinilo, isopentinilo, y neopentinilo.

Halógeno o halo se refiere a flúor, bromo, cloro, y yodo.

55 Haloalquilo como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un alquilo (como se señaló anteriormente) sustituido con uno o mas átomos de halógeno. Estos grupos incluyen trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, metilcloruro, diclorometilo, pentilcloruro, cloruro de butilo, cloruro de isopropil o.

Cianoalquilo como se utiliza en la presente memoria se refiere a un alquilo (como se señaló anteriormente) sustituido con un grupo ciano.

Alquiltio como se utiliza en la presente memoria se refiere a un alquilo (como se señaló anteriormente) que tiene un azufre en el grupo.

5 Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Cicloheteroalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> se refiere a un anillo saturado que tiene 3 a 5 carbonos y un heteroátomo. El heteroátomo puede ser azufre, oxígeno, nitrógeno, o un grup sulfonilo.

10 Las enfermedades transmitidas por parásitos, en particular ectoparásitos, son, por ejemplo enfermedades bacterianas, virales, rickettsias y transmitidas por vectores de protozoos. Los ejemplos de enfermedades virales transmitidas por arbovirus, es decir, virus transmitidos por artrópodos, son fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC), enfermedad febril, fiebre de Papataci, encefalitis, meningitis, que son causadas por Bunyaviridae tal como Bunyavirus, Nairovirus o Phlebovirus; Lengua azul, meningoencefalitis, enfermedad febril, fiebre hemorrágica, que son causadas por Reoviridae, tal como Orbivirus, Colitivirus; enfermedad febril, erupción, encefalitis, poliartitis, linfadenitis, que son causadas por Togaviridae, tal como Sindbisvirus, virus Chikungunya; meningoencefalitis transmitida por garrapatas, fiebre hemorrágica por dengue, encefalitis, enfermedad febril, fiebre amarilla, que son causadas por Flaviviridae, tal como Flavivirus (incluyendo diversos subgrupos). Los ejemplos de enfermedades bacterianas transmitidas por parásitos son rickettsiosis, tal como fiebre de las Montañas Rocosas, tifus de garrapatas causada por la infección a través de Rickettsia ssp; tularemia causada por la infección a través de Francisella tularensis; Borreliosis o Espiroquetosis, tal como la enfermedad de Lyme, o fiebre recurrente, causada por la infección a través Borrelia ssp.; Ehrlichiosis causada por la infección a través Ehrlichia ssp.; peste, causada por la infección a través Yersinia ssp. Los ejemplos de enfermedades transmitidas por protozoos o rickettsias son babesiosis, tal como fiebre de Texas, enfermedad de agua roja, fiebre Q causada por la infección a través de Babesia ssp. ; Teileriosis, tal como fiebre de la costa este, fiebre de la costa mediterránea, causada por la infección a través de Theileria ssp.; Enfermedad nagana, enfermedad del sueño causada por la infección a través Trypanosoma ssp., Anaplasmosis causada por la infección a través Anaplasma ssp.; malaria causada por la infección a través de Plasmodium spp. ; Leishmaniasis causada por la infección a través de Leishmania ssp.

30 Dada su actividad, algunos de los compuestos de la invención son adecuados como insecticidas del suelo contra plagas en el suelo, así como insecticidas para plantas, tal como cereales, algodón, arroz, maíz, soja, patatas, hortalizas, frutas, tabaco, lúpulo, cítricos, y aguacates. Ciertos compuestos de acuerdo a la invención son adecuados para la protección de plantas y órganos de planta, para aumentar los rendimientos de la cosecha, y para mejorar la calidad del producto de la cosecha que se encuentra en la agricultura, horticultura, bosques, jardines, y instalaciones para ocio, y en la protección de productos almacenados y de materiales. Ellos se pueden emplear como agentes de protección de plantas.

35 Todas las plantas y partes de plantas pueden ser tratadas de acuerdo con la invención. En el presente contexto se debe entender que plantas significa todas las plantas y poblaciones de plantas tal como plantas silvestres deseadas y no deseadas o plantas de cultivo (incluyendo las plantas de cultivo de origen natural). Las plantas de cultivo pueden ser plantas que pueden obtenerse por procedimientos de cultivo y optimización de la planta convencional o por procedimientos de ingeniería genética y biotecnológicos o por combinaciones de estos procedimientos, incluyendo las plantas transgénicas e incluyendo los cultivares de plantas capaces de ser protegidos o no por los derechos del criador. Las partes de la planta han de entenderse en el sentido de todas las partes y órganos de plantas por encima y debajo de la tierra, tales como brotes, hojas, flores y raíces, cuyos ejemplos se pueden citar os cuales son hojas, agujas, tallos, troncos, flores, cuerpos fructíferos, frutos , semillas, raíces, tubérculos y rizomas. Las partes de la planta también incluyen material cosechado, material de propagación vegetativa y generativa y, por ejemplo esquejes, tubérculos, rizomas, retoños y semillas.

45 El tratamiento de acuerdo a la invención de las plantas y partes de plantas con los compuestos activos se lleva a cabo mediante medios conocidos y convencionales, incluyendo la acción directa sobre, o permitiendo que los compuestos actúen en el entorno, hábitat o espacio de almacenamiento mediante procedimientos de tratamiento rutinarios, por ejemplo por inmersión, pulverización, evaporación, nebulización, dispersión, pintura, inyección y, en el caso de material de propagación, en particular en el caso de las semillas, también mediante la aplicación de uno o más recubrimientos.

55 Los compuestos se pueden convertir en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, polvos humectables, suspensiones a base de aceite y agua, polvos, agentes de espolvoreo, pastas, polvos solubles, gránulos solubles, gránulos de propagación, concentrados en suspensión-emulsión, materiales naturales impregnados con el producto activo, materiales sintéticos impregnados con el producto activo, fertilizantes y microencapsulados en materiales polímeros.

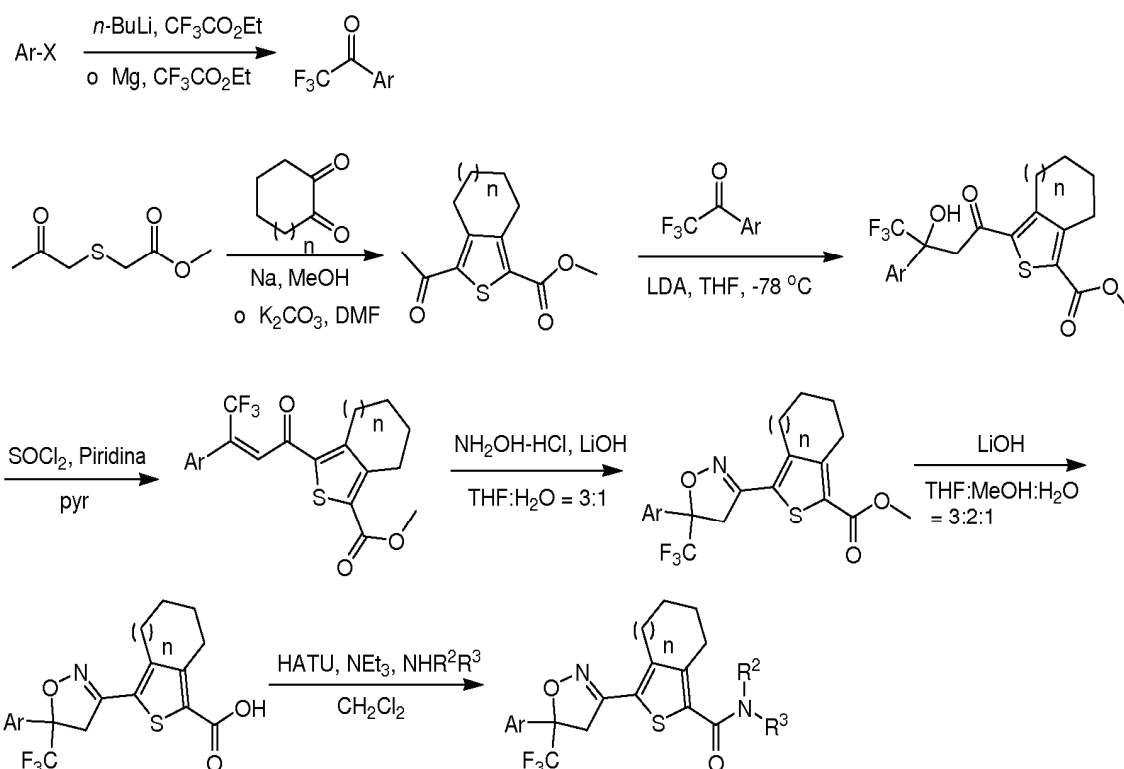
Estas formulaciones se producen en una forma conocida, por ejemplo mezclando los compuestos activos con extendedores, es decir disolventes líquidos y/o excipientes sólidos, opcionalmente con el uso de agentes tensioactivos, es decir emulsionantes y / o dispersantes y / o formadores de espuma. Las formulaciones se preparan

ya sea en plantas adecuadas o además antes o durante la aplicación.

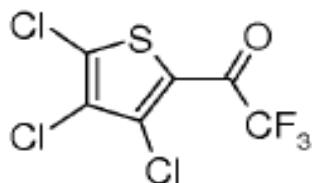
Son adecuadas para su uso como auxiliares las sustancias que son adecuadas para impartir a la misma composición y/o a las preparaciones derivadas de las mismas (por ejemplo, caldos de pulverización, recubrimientos de semillas) propiedades particulares, tales como ciertas propiedades técnicas y/o también propiedades biológicas particulares. Los auxiliares adecuados típicos son diluyentes, disolventes, y vehículos.

5

A continuación están los Esquemas A-J y ejemplos para preparar los compuestos de la invención. Los Esquemas, ejemplos, e información contenidos en el mismo son ilustrativos, y pueden ser modificados en formas conocidas en la técnica para dar los resultados deseados. Cabe señalar que las preparaciones 18 a 31, 88 y 89 son compuestos ejemplificados de la fórmula II.

10 Esquema APreparación 1

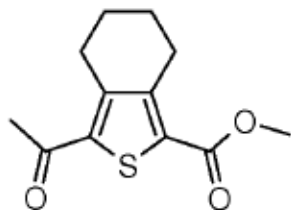
2,2,2-trifluoro-1-(3,4,5-triclorotiofen-2-il)etanona de metilo



- 15 Añadir una solución de *n*-BuLi (21,6 ml, 2,5 M en hexano, 54,0 mmol) a una solución de 2,3,4,5-tetracloro-tiofeno (10 g, 45,0 mmol) en THF seco (160 ml) a -78 °C y agitar la mezcla durante 2 horas. Añadir una solución de éster etílico de ácido trifluoro-acético (9,59 g, 67,6 mmol) en THF (15 ml) y agitar a -78 °C durante 2,5 horas adicionales. Desactivar la reacción con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (100 ml). Extraer la mezcla acuosa con EtOAc (100 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y evaporar al vacío.
- 20 Purificar el residuo por una columna flash sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc (10:1 a 5:1) para dar 2,2,2-trifluoro-1-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-etanona como un aceite marrón (10,4 g, 81,9%). <sup>13</sup>F RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -73,38 (s, 3F).

Preparación 2

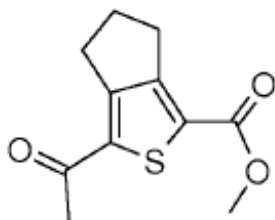
3-acetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxilato de metilo



- 5 Añadir 2-(2-oxopropil)acetato de metilo (35,4 g, 183,2 mmol) a una solución preparada recientemente de sodio sólido (8,780 g, 381,5 mmol) en MeOH seco (300 ml) a 0 °C, seguido por la adición de una solución de ciclohexano-1,2-diona (20 g, 152,6 mmol) en MeOH (30 ml). Agitar la mezcla a 0 °C durante 30 minutos y después a 50-60 °C durante 1,5 hora adicional. Eliminar el disolvente al vacío y diluir el residuo con agua (100 ml). Extraer la mezcla acuosa con acetato de etilo (100 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporan al vacío. Purificar el residuo por una columna flash sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc (50:1 a 30:1) para dar 3-acetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxilato de metilo como un sólido blanco (10 g, 27,6%). MS (m/z): 239 (M+1).

Preparación 3

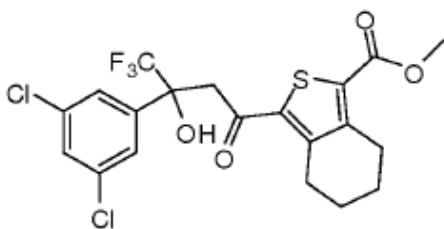
3-acetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxilato de metilo



- 15 Agitar una mezcla de ciclohexano-1,2-diona (2,00 g, 20,4 mmol), 2-(2-oxopropil)acetato de metilo (3,31 g, 20,4 mmol) y carbonato de potasio (5,63 g, 40,8 mmol) en DMF (40 ml) a 80 °C durante 4 horas. Filtrar la mezcla y eliminar el disolvente al vacío. Purificar el residuo por una columna flash sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc (8:1 a 6:1) para dar éster metílico de ácido 3-acetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico como un sólido amarillo pálido (206mg, 4,5 %). MS (m/z): 225 (M+1).

Preparación 4

3-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxilato de metilo



- 25 Añadir una solución de LDA (2M en THF, 19,5 ml, 3,89 mmol) a una suspensión de 3-acetil-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxilato (7,4 g, 3,11 mmol) en THF seco (80 ml) a -78°C bajo N<sub>2</sub>. Después de agitar durante 1,5 hora, añadir 1-(3,5-dicloro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (9,9 g, 3,73 mmol) a la mezcla de la reacción y agitar la mezcla resultante a la misma temperatura durante 2 horas adicionales. Desactivar la reacción con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Extraer la mezcla acuosa con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc 50:1) para dar 3-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxilato de metilo como un sólido naranja (9,1 g, 60,4 %). MS (m/z): 481 (M+1).

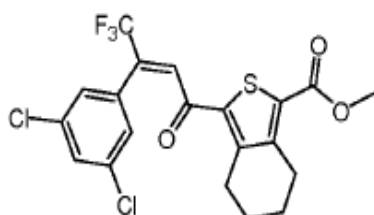


Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 4.

Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
5	éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (M/Z): 465 (M-1)
6	éster metílico de ácido 3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-butiril]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 519 (M-1).
7	éster metílico de ácido 3-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-butiril]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS(m/z): 515(M+1)
8	éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 499 (M+1)
9	éster metílico de ácido 3-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-butiril]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 501 (M+1)
10	éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 485 (M+1)

#### Preparación 11

5 Éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enil]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico



- 5 Agitar una mezcla de 3-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxilato de metilo (9,1 g, 18,9 mmol), SOCl<sub>2</sub> (9,0 g, 5,5 ml, 75,6 mmol) y piridina (2,99 g, 3,1 ml, 37,8 mmol) en DCM anhidro (100 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Diluir la mezcla resultante con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Extraer la mezcla acuosa con DCM (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc 50:1) para dar éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico como un sólido naranja (8,75 g, 100 %). (m/z): 463 (M+1).

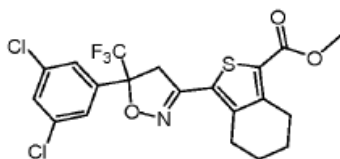
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 11.

10

Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
12	Éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoil]-5,6-dihidro-4H-ciclo penta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 447 (M-1).
13	Éster metílico de ácido [éster metílico de ácido 3-[4,4,4-Trifluoro-3-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-but-2-enoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 501 (M-1).
14	Éster metílico de ácido 3-[4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-but-2-enoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo [c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 497 (M+1).
15	Éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 481 (M+1).
16	Éster metílico de ácido 3-[4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-tricloro-fenil)-but-2-enoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 483 (M+1).
17	éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z) 467 (M+1).

#### Preparación 18

Éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo [c]tiofeno-1-carboxílico



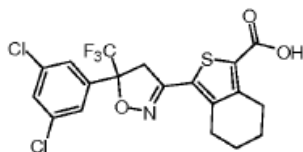
5 Agitar una mezcla de éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4-trifluoro-but-2-enoil]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico (8,75 g, 18,9 mmol), NaOH (2,65 g, 66,1 mmol) y NH<sub>2</sub>OH-HCl(2,6 g, 37,8 mmol) en MeOH (60 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 hora. Después de la eliminación del disolvente al vacío, diluir el residuo con agua con hielo (50 ml). Acidificar la mezcla acuosa con HCl concentrado hasta pH = 1 y extraer la mezcla resultante con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc 50:1) para dar éster metílico de ácido 10 3-[5-(3,5-diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico como un sólido naranja (8,1 g, 93,1%). MS (m/z): 478 (M+1).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 18.

Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
19	éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 464 (M+1).
20	éster metílico de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo [c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 516 (M-1).
21	3 éster metílico de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo [c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 512 (M+1).
22	éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo [c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 496 (M+1).
23	éster metílico de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 498 (M+1).
24	éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 482 (M+1).

#### Preparación 25

Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico



5 Agitar una mezcla de éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico (8,1 g, 17,0 mmol) y LiOH-H<sub>2</sub>O (3,57 g, 84,9 mmol) en MeOH (64 ml) y agua (16 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la eliminación del disolvente orgánico al vacío, diluir el residuo con agua con hielo (80 ml). Acidificar la mezcla acuosa con HCl concentrado hasta pH = 1, y extraer la mezcla resultante con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc 1:1) para dar ácido 3-[5-(3,5-diclorofenil)-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico como un sólido amarillo pálido (6,8 g, 86,4 %). MS (m/z): 464 (M+1).

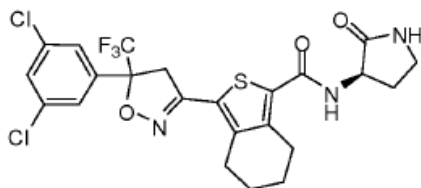
10

Los siguientes compuestos pueden prepararse esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 25.

Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
26	Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 448 (M-1).
27	Ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 502 (M-1).
28	Ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 496 (M-1).
29	Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 480 (M-1).
30	Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 466 (M-1).
31	Ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico		M 2 (m/z): 482 (M-1).

### Ejemplo 32

15 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida

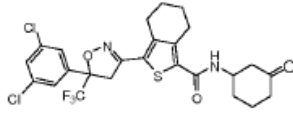
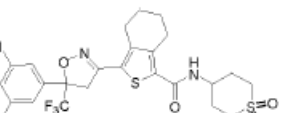
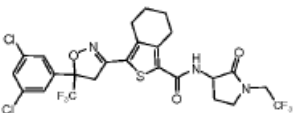
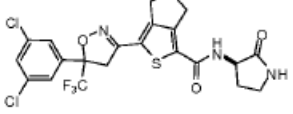
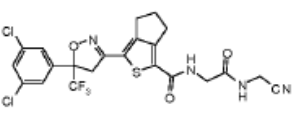
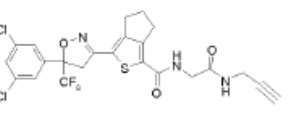
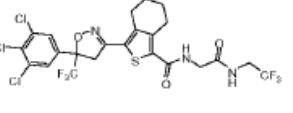


5 Agitar una mezcla de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico (850 mg, 1,84 mmol), HATU (837 mg, 2,20 mmol) y DIEA (539 mg, 0,8 ml, 4,6 mmol) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos, seguido por la adición de hidrocloreuro de (R)-3-aminopirrolidin-2-ona (315 mg, 2,76 mmol). Agitar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 hora adicional. Diluir la mezcla de la reacción con agua (20 ml) y extraer con DCM (20 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por HPLC preparativa para dar 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida como un sólido blanco (730 mg, 73,0 %).

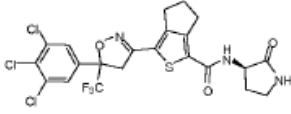
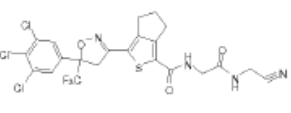
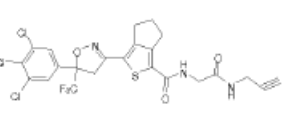
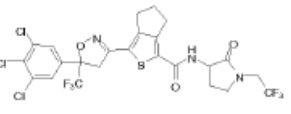
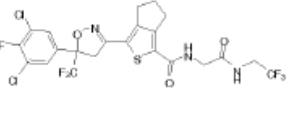
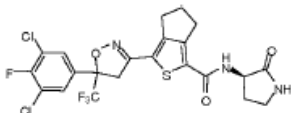
10 MS (m/z): 546 (M+ 1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,46 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,22 (d, J=17,2, 1H), 3,85 (d, J=17,2, 1H), 3,52-3,47 (m, 2H), 3,09-2,87 (m, 5H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,89-1,73 (m, 4H).

Los siguientes compuestos pueden prepararse esencialmente mediante el procedimiento del [Ejemplo 32](#).

Ejemplo No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
33	N,N-dimetil-2-(4-{3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen2-y)-5-ttfluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida		MS (m/z): 659 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,07-4,02 (m, 2H), 3,68-3,80 (m, 4H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,09-3,01 (s, 3H), 3,01-2,95 (s, 3H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 4H), 2,69-2,63 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 4H).
34	Éster metílico de ácido ((3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazo1-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil)-amino)-acético		MS (m/z): 535 (M+1).
35	Éster metílico de ácido ((3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil)-amino)-acético		MS (m/z): 575 (M+1).
36	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 588 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,52-7,48 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,01-6,95 (s, 1H), 6,79-6,71 (s, 1H), 4,21-4,18 (m, 2H), 4,06-3,91 (m, 3H), 3,65-3,59 (d, J=17,2, 1H), 2,98-2,87 (m, 4H), 2,59-2,49 (m, 2H).
37	(1,1-dioxo-tietan-3-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 567 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,48 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,59-6,58 (s, 1H), 4,91-4,89 (m, 1H), 4,64-4,59 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 3H), 3,70-3,65 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 4H), 1,80-1,86 (m, 4H).

38	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3-oxociclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 559 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,48 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 5,73 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,06-4,02 (d, J=16 Hz, 1H), 3,68-3,64 (d, J=16 Hz, 1H), 2,93-2,89 (m, 4H), 2,82-2,77 (m, 1H), 2,47-2,30 (m, 3H), 2,17-2,15 (m, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 6H).
39	(1,1-dioxo-hexahidro-116-tipiran-4-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 559 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,49-7,44 (m, 3H), 5,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27-4,10 (m, 1H), 4,04 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,20-3,05 (m, 4H), 2,94-2,86 (m, 4H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 4H).
40	[2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 628 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,52-7,43 (m, 3H), 6,65-6,56 (m, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,99-3,51 (m, 4H), 3,09-2,81 (m, 5H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,81-1,72 (m, 4H).
41	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 532 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,52-7,48 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 6,59-6,50 (s, 1H), 6,14-6,08 (s, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,06-3,94 (d, J=17,2, 1H), 3,65-3,59 (d, J=17,2, 1H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,07-2,84 (m, 5H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 1H).
42	N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 545 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,58-7,52 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 6,86-6,78 (s, 1H), 4,26-4,19 (m, 4H), 4,04-3,97 (d, J=17,2, 1H), 3,65-3,59 (d, J=17,2, 1H), 3,09-2,84 (m, 4H), 2,58-2,48 (m, 2H).
43	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 544 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,52-7,48 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 6,86-6,68 (m, 2H), 4,19-4,05 (m, 4H), 4,04-3,97 (d, J=17,2, 1H), 3,65-3,59 (d, J=17,2, 1H), 3,03-2,87 (m, 4H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,29-2,26 (s, 1H).
44	N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 636 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,62 (s, 2H), 7,32 (br, 1H), 6,95 (br, 1H), 4,6-4,45 (m, 2H), 4,06-3,83 (m, 3H), 3,66 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,98-2,89 (m, 4H), 1,79 (br, 4H).

45	N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 580(M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,62 (s, 2H), 6,62 (br, 1H), 6,17 (br, 1H), 4,47-4,46(m,1,H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 2H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,77 (br, 4H).
46	N-(2-(cianometilamino)-2-tethil)-3-(3,4,5-trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 593(M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,63 (s, 2H), 7,47 (m, 1H), 6,81 (m, 1,H), 4, 22 (m, 4H), 4,06 (d, J=17,2, 1H), 3,70 (d, J=17,2, 1H), 2,90 (m, 4H), 1,79 (m, 4H).
47	N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 592(M+1). <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7. 63 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,05 (d, J=16,8, 1H), 3,67 (d, J=16,8, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,79 (m, 4H).
48	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 620(M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDOD <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,76 d, J=6,4, 2H), 4,25 (d, J=17,6, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,04-3,92 (m, 3H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,90-2,89 (m, 2H), 1,79 (m, 4H).
49	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 564(M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDOD <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,76 (d, J=6,4, 2H), 4,63 (t, J=9,6, 1H), 4,24 (d, J=17,6, 1H), 4,02 (d, J=17,6, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,99-2,98 (m, 2H), 2,89 (m,2H), 2,59-2,52 (m,1H), 2,23-2,18 (m, 1H), 1,79-1,77 (m, 4H).
50	N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 577(M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDOD <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,77 (d, J=6,4, 2H), 4,28-4,21 (m, 3H), 4,05-4,00 (m, 3H), 3,00(t, J=6,0, 2H), 2,93-2,90 (m, 2H), 1,81-1,80 (m, 4H).
51	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 576(M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDOD <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,76 d, J=6,4, 2H), 4,24 (d, J=17,6, 1H), 4,03-3,99 (m, 5H), 2,98 (t, J=6,0, 2H), 2,88-2,86 (m, 2H), 2,62 (t, J=2,4, 1H), 1,79-1,77 (m, 4H).
52	N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 622 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,64 (s, 2H), 6,81 (brs, 1H), 6,73 (brs, 1H), 4,22 (d, J=4,8, 2H), 3,99 (m, 3 H, 3,64 (d, J=17,2, 1H), 2,99 (t, J=7,6, 2H), 2,91 (t, J=7,6, 2H), 2,55 (m, 2H).

53	N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 566 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,62 (s, 2H), 6,46 (brs, 1H), 6,16 (brs, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,99 (d, J=17,2, 1H), 3,61 (d, J=17,2, 1H), 3,47 (m, 2H), 2,93 (m, 5 H), 2,53 (m, 2H), 2,09 (m, 1H).
54	N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 579 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,62 (s, 2H), 7,21 (brs, 1H), 6,71 (brs, 1H), 4,22 (d, J=6,0, 2H), 4,18 (d, J=5,2, 2H), 4,02 (d, J=17,2, 1H), 3,63 (d, J=17,2, 1H), 2,96 (t, J=7,2, 2H), 2,89 (t, J=7,2, 2H), 2,56 (m, 2H).
55	N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 578 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,62 (s, 2H), 6,82 (brs, 1H), 6,65 (brs, 1H), 4,15 (d, J=4,8, 2H), 4,10 (d, J1=2,4, J2=4,2, 2H), 4,02 (d, J=16,8, 1H), 3,62 (d, J=16,8, 1H), 2,98 (t, J=7,2, 2H), 2,88 (t, J=7,2, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,27 (t, J=2,4, 2H).
56	N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 648 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,62 (s, 2H), 6,5 (brs, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,00 (d, J=17,2, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,58 (m, 3 H), 2,93 (m, 5 H), 2,52 (m, 2H), 2,04 (m, 1H).
57	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 606 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,56 (d, J=6,0, 2H), 6,92 (t, J=6,4, 1H), 6,76 (t, J=4,8, 1H), 4,21 (d, J=4,8, 1H), 3,98 (m, 3 H), 3,61 (d, J=16,8, 1H), 2,97 (t, J=7,6, 2H), 2,89 (t, J=7,6, 2H), 2,55 (m, 2H)
58	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 550 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,56 (d, J=6,4, 2H), 6,46 (bs, 1H), 6,32 (brs, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,99 (d, J=17,2, 1H), 3,61 (d, J=17,2, 1H), 3,48 (m, 2 H), 2,93 (m, 5 H), 2,53 (m, 2H), 2,06 (m, 1H).



59	N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 563 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,56 (d, J=6,0, 2H), 7,41 (bs, 1H), 6,84 (brs, 1H), 4,20 (m, 4H), 3,99 (d, J=16,8, 1H), 3,63 (d, J=16,8, 1H), 2,95 (t, J=7,2, 2H), 2,88 (t, J=7,2, 2H), 2,53 (m, 2H).
60	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 632 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,58 (d, J=6,0, 2H), 6,60-6,57 (m, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 3H), 3,01-2,86 (m, 5H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,10-2,05 (m, 1H).
61	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 562 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,58 (d, J=6,0, 2H), 6,85 (brs, 1H), 6,70 (brs, 1H), 4,18 (d, J=4,8, 2H), 4,14-4,12 (m, 2H), 4,04 (d, J=17,2, 1H), 3,65 (d, J=17,2, 1H), 3,00 (tt, J=7,2, 2H), 2,90 (t, J=7,2, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,29 (s, 1H).
62	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 602 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,52-7,46 (m, 3H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 2H), 4,08-3,91 (m, 3H), 3,68 (d, J=17,2, 1H), 3,07-2,87 (m, 4H), 1,89-1,73 (m, 4H).
63	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 548 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,49 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 3H), 3,69-3,65 (d, J=16 Hz, 1H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,9-2,90 (m, 2H), 1,79 (s, 4H), 1,26-1,17 (m, 3H).
64	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(tetrahidrofuran-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 547 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,48 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,69-3,65 (m, J=16 Hz, 1H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,79-1,77 (m, 4H), 1,64-1,59 (m, 1H).

65	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metiltio)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 537 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,49 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,07-4,03 (d, J=16 Hz, 1H), 3,69-3,62 (m, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,92-2,90 (m, 2H), 2,76-2,74 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,80-1,79 (m, 4H).
66	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 559 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,49 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,08-6,05 (m, 1H), 4,06-4,02 (d, J=16 Hz, 1H), 3,72-3,64 (m, 3H), 2,94-2,85 (m, 4H), 2,51-2,40 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 4H).
67	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3-hidroxiciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 561 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,49 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,69-3,64 (d, J=20 Hz, 1H), 2,96-2,89 (m, 5H), 2,05-1,78 (m, 9H), 1,49-1,38 (m, 2H).
68	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 558 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 8,36 (s, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,16 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 4,09-4,05 (d, J=16 Hz, 1H), 3,71-3,67 (d, J=16 Hz, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,94-2,93 (m, 2H), 1,83 (s, 4H).
69	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 547 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,49 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,23 d, J=9,6 Hz, 1H), 4,18-4,16 (s, 1H), 4,07-4,03 (d, J=16 Hz, 1H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 3H), 2,98-2,90 (m, 4H), 1,90-1,75 (m, 8H).
70	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tietan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 535 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,49 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,40-5,34 (m, 1H), 4,06 (d, J = 17,2Hz, 1H), 3,66 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,46-3,36 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 4H), 1,81-1,78 (m, 4H).
71	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 547 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,47 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 5,74-5,72 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,10-4,06 (d, J=16 Hz, 1H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,69-3,65 (d, J=16 Hz, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,77 (s, 4H),

72	N-(1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 586 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,49 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,50 (brs, 1H), 4,43-4,40 (m, 1H), 4,04 (d, J=16,8, 1H), 3,65 (d, J=16,8, 1H), 3,42-3,30 (m, 2H), 2,99-2,82 (m, 5 H), 1,91-1,80 (m, 5 H), 0,83-0,763 (m, 4H)
74	N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorotiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 600 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 6,92-6,77 (m, 2H), 4,21-4,09 (m, 4H), 4,08-4,04 (m, 2H), 3,09-2,88 (m, 4H), 1,87-1,71 (m, 4H).
75	(1,1-dioxo-hexahidrotiopiran-4-il)-amida de ácido 3-[5-(3,4,5-Triclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 631 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,62 (s, 2H), 5,89-5,87 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,07-4,03 (d, J=16 Hz, 1H), 3,70-3,66 (d, J=16 Hz, 1H), 3,20-3,12 (m, 4H), 2,94-2,89 (m, 4H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,79 (s, 4H).
76	N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 664 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,63 (s, 2H), 6,45 (brs, 1H), 4,53 (brs, 1H), 4,09, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,58 (m, 3H), 2,95 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,79 (m, 4H).
77	N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 583 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,61 (s, 2H), 5,70-5,68 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 3,70-3,66 (d, J=16 3,68Hz, 1H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,64 (d, J=16 Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,00-1,98 (m, 2H), 1,79 (s, 4H), 1,64-1,50 (m, 2H).
78	N-(1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 622 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 8,00 (s, 2H), 6,53 (brs, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,04 (d, J=17,2, 1H), 3,65 (d, J=17,2, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,83 (m, 5 H), 2,73 (m, 1H), 1,84 (m, 5 H), 0,79 (m, 4H).
79	(1,1-dioxo-tietan-3-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 585 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,76 (d, J=6,0, 2H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,53 (t, J=4,8, 2H), 4,28-4,23 (m, 3H), 4,02 (d, J=17,6, 1H), 2,97 (t, J=6,0, 2H), 2,90 (t, J=6,0, 2H), 1,80-1,76 (m, 4H).
80	(1,1-dioxo-hexahidrotiopiran-4-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS (m/z): 613 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,56 (d, J=6,0, 2 H), 5,75 (d, J=7,2, 1H), 4,06 (d, J=16,8, 1H), 3,65 (d, J=16,8, 1H), 3,13 (m, 4H), 2,91 (m, 4H), 2,41 (m, 2 H), 2,23 (m, 2H), 1,84 (m, 4H).

81	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-oxociclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 577 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,48(d, J=6,0, 2H), 5,67 (d, J=6,8, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,98 (d, J=16,8, 1H), 3,58 (d, J=16,8, 1H), 2,82 (m, 4H), 2,40 (m, 6H), 1,65 (m, 6H)
82	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 646 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,50 (dd, J1=2,4, J2=6,0, 2H), 6,44 (dd, J1=4,8, J2=12,0, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,55 (m, 3 H), 2,83 (m, 5 H), 1,963 (m, 1H), 1,71 (m, 4H).
83	3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 565 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,49 (d, J=5,6, 2 H), 5,59 (d, J=7,6, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,98 (d, J=16,8, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,58 (d, J=16,8, 1H), 3,45 (m, 2H), 2,84 (m, 4), 1,95 (m, H), 1,72 (m, 4H), 1,49 (m, 3 H).
84	N-(1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-tetrahidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 604 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,77 (d, J=6,0, 2H), 4,62 (t, J=9,6, 1H), 4,24 (d, J=17,6, 1H), 4,02 (d, J=17,6, 1H), 3,43-3,39 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 4H), 0,85-0,82 (m, 4H).
85	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-oxociclohexil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 545 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,52-7,44 (m, 3H), 5,72-5,68 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 1H), 4,04-3,97 (d, J=17,2, 1H), 3,65-3,59 (d, J=17,2, 1H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,58-2,48 (m, 6H), 2,47-2,31 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H).
86	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 614 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,52-7,44 (m, 3H), 6,43-6,38 (s, 1H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,17-4,05 (m, 2H), 4,04-3,97 (d, J=17,2, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,68-3,51 (m, 3H), 2,93-2,82 (m, 5H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,08-1,97 (m, 1H).

**Ejemplo 87**

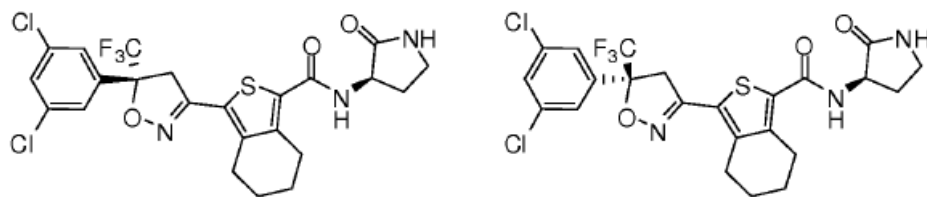
(A)

3-((R)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida y

5

(B)

3-((S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida



Separar 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida (6,2 g 11,29 mmol) por SFC (Columna: Chiralcel OD 250 x 30mm 1.D., 5µm. Fase móvil:

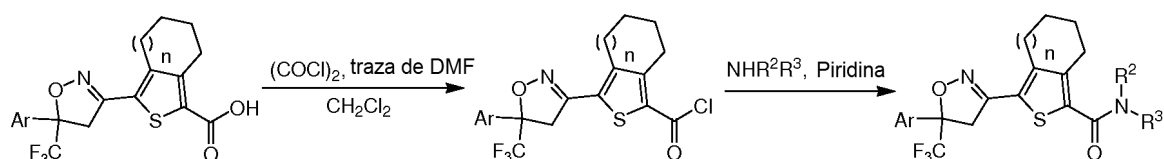
5 CO<sub>2</sub> Supercrítico / MeOH=60/40, Caudal:200 ml/min) para dar dos diastereoisómeros 3-((R)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida (2,7 g, 4,92 mmol) y 3-((S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida (2,6 g, 4,74 mmol) como un sólido blanco.

10 (A) MS (m/z): 619,1 (M+73). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,49 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 6,56 (d, J=4,4 Hz 1H), 6,03 (s, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,06-4,02 (d, J=16 Hz, 1H), 3,69-3,65 (d, J=16 Hz, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,03-2,98 ((m, 5H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,78 (s, 4H).

(B) MS (m/z): 619,1 (M+73). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,49 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,38-6,31 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 1H), 4,05-4,01 (d, J=16 Hz, 1H), 3,71-3,67 (d, J=16 Hz, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 5H), 2,04-2,03 (m, 1H), 1,74 (s, 4H).

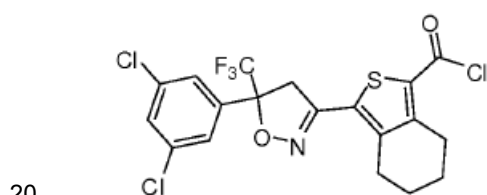
15

### Esquema B



### Preparación 88

Cloruro de 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carbonil



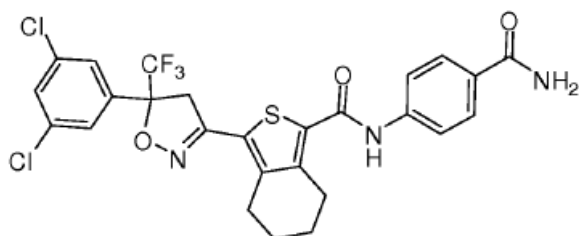
25 Agitar una mezcla de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico (600 mg, 1,2 mmol), 2 gotas de DMF en dicloruro de oxalilo (5 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Eliminar el disolvente al vacío para dar cloruro de 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carbonilo como un sólido amarillo (615 mg, 98%).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 88.

Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
89	Cloruro de 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil		

**Ejemplo 90**

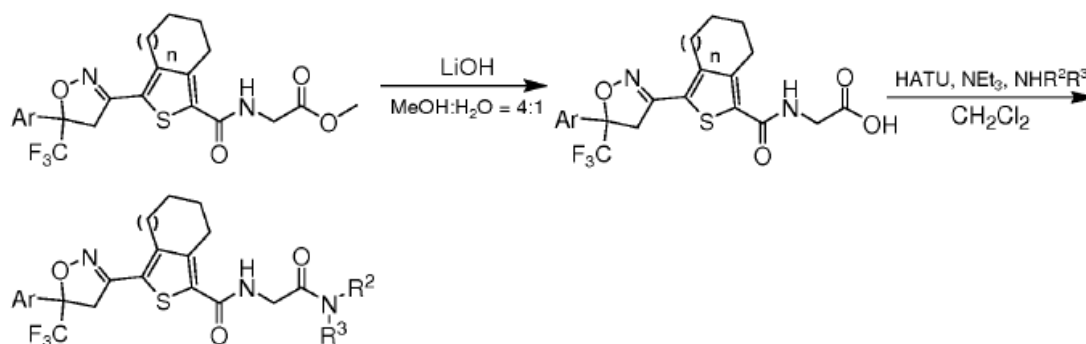
N-(4-carbamoilfenil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida



- 5 Agitar una mezcla de cloruro de 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carbonilo (48 mg, 0,1 mmol) y 4-aminobenzamida (27 mg, 0,2 mmol) en piridina (3 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la eliminación del disolvente al vacío, purificar el residuo por HPLC preparativa para dar N-(4-carbamoilfenil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida como un sólido blanco (36 mg, 62,0%). MS (m/z): 582,1 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,84 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,65-7,63 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,09-4,05 (d, J=16 Hz, 1H), 3,72-3,68 (d, J=16 Hz, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 1,76 (s, 4H).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de [Ejemplo 90](#).

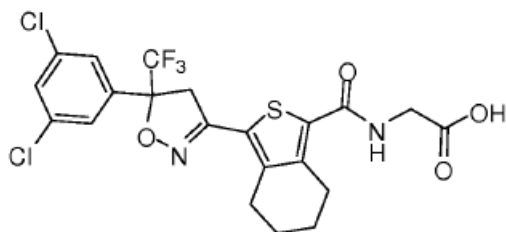
Ejempl o No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
91	(3-carbamoil-tiofen-2-il)-amida de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico		MS(m/z) 662 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,08-8,02 (m, 1H), 7,81-7,78 (m, 1H), 4,58-4,43 (t, 2H), 3,13-2,84 (m, 4H), 1,79-1,64 (m, 4H).

**Esquema C**

15

**Ejemplo 92**

Ácido 2-(3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamido)acético



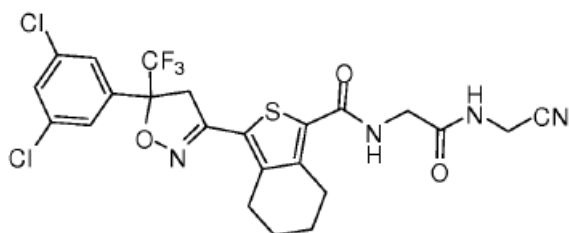
5 Agitar una mezcla de 2-(3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamido)acetato de metilo (534 mg, 1,0 mmol) y LiOH-H<sub>2</sub>O (168 mg, 4,0 mmol) en MeOH (20 ml) y agua (5 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la eliminación del disolvente orgánico al vacío, diluir el residuo con agua con hielo (10 ml). Acidificar la mezcla acuosa con HCl concentrado hasta pH = 1, y extraer la mezcla resultante con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc 1:1) para dar ácido 2-(3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamido)acético como un sólido amarillo pálido (427 mg, 82,0 %). MS (m/z): 521(M+1).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la [Preparación 92](#).

Ejemplo No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
93	Ácido {3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil}-amino)-acético		MS (m/z): 561 (M+1).

#### Ejemplo 94

15 N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida



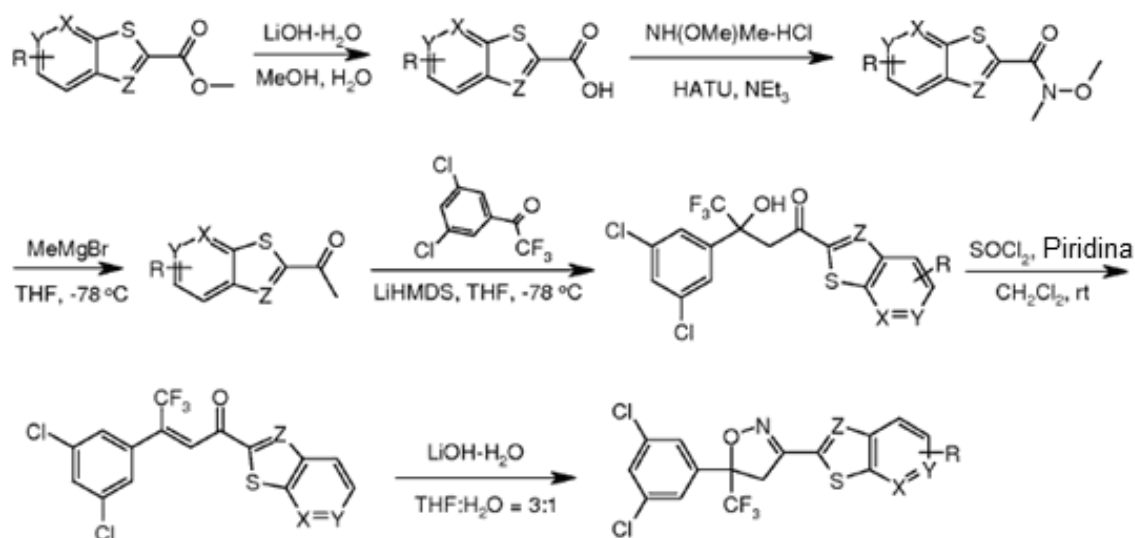
20 Agitar una mezcla de ácido 2-(3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamido)acético (230 mg, 0,44 mmol), HATU (251 mg, 0,66 mmol) y NEt<sub>3</sub> (133 mg, 1,32 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente durante 15 minutos, seguido por la adición de hidrócloruro de 2-aminoacetronitrilo (61 mg, 0,65 mmol). Agitar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 hora adicional. Diluir la mezcla de la reacción con agua (20 ml) y extraer con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por HPLC preparativa para dar N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida como un sólido blanco (110 mg, 44,7 %).

25 MS (m/z): 559,1 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,64 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,22 (t, J=5,6 Hz, 1H), 7,81-7,80 (m 1H), 7,68 (s, 2H), 4,35-4,22 (m, 2H), 4,16-4,15 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 4H), 1,70-1,69 (m, 4H).

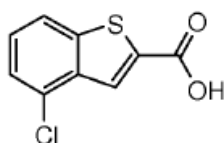
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento of [Ejemplo 94](#).

Ej. No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
30			

95	3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inil amino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z) 558 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ,400MHz) δ 7,49-7,42 (m, 3H), 6,85 (br, 1H), 6,72 (br, 1H), 4,17-4,03 (m, 5H), 3,68 (d, J= 17,2 Hz, 1H), 3,00-2,90 (m, 4H), 2,25 (s, 1H), 1,79 (br, 4H).
96	N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,4,5-triclorotiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida		MS (m/z): 599 (M+1); <sup>1</sup> H RMN (CDCl <sub>3</sub> ,400MHz) δ 4,28-4,18 (m, 4H), 4,10-4,07 (m, 2H), 3,04-2,87 (m, 4H), 1,88-1,73 (m, 4H).

**Esquema D****Preparación 201**

Ácido 4-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico



5

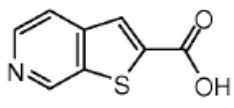
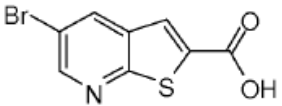
Agitar una mezcla de 4-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,44 mmol) y LiOH-H<sub>2</sub>O (0,56 g, 13,3 mmol) en MeOH (30 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Concentrar la mezcla de la reacción al vacío y después diluir el residuo con agua con hielo (20 ml). Acidificar la mezcla acuosa con solución concentrada de HCl hasta pH = 1. Extraer la mezcla resultante con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporan al vacío para dar ácido 4-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico como un sólido blanco (0,94 g, 100 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10-8,02 (m, 2H), 7,61-7,51 (m, 2H)

10

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 201.

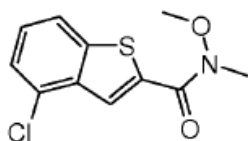
Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
-----------------	----------------------	------------	---------------



202	Ácido tieno[2,3-c]piridina-2-carboxílico		MS (m/z): 180(M+1)
203	Ácido 5-Bromo-tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico		MS (m/z): 260 (M+1).

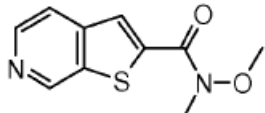
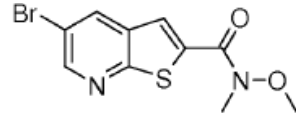
Preparación 204

## 4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida



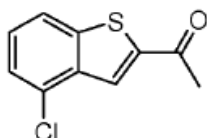
- 5 Agitar una mezcla de ácido 4-clorobenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (0,94 g, 4,44 mmol), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (0,86 g, 8,87 mmol), DCC (1,1 g, 5,32 mmol) y DIEA (1,43 g, 1,9 ml, 11,08 mmol) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar la mezcla de la reacción y el filtrado se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc (5:1 a 3:1) para dar 4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida como sólido blanco (0,85 g, 75,2 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10-8,02 (m, 2H), 7,61-7,51 (m, 2H), 3,84-3,79 (s, 3H), 3,37-3,35 (s, 3H).
- 10

El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 204.

Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
205	N-metoxi-N-metiltieno[2,3-c]piridina-2-carboxamida		MS (m/z): 223 (M+1).
206	5-bromo-N-metoxi-N-metiltieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida		MS (m/z): 301 (M+1).

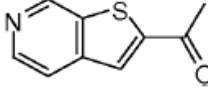
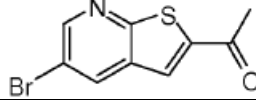
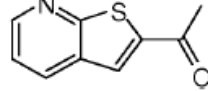
Preparación 207

## 1-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-il)etanona



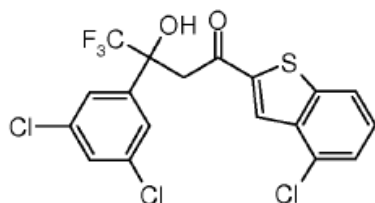
- 15 Añadir una solución de CH<sub>3</sub>MgBr (3 M en THF, 1,7 ml, 4,99 mmol) a una suspensión de 4-cloro-N-metoxi-N-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxamida (0,85 g, 3,33 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C. Después agitar la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Desactivar la reacción con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) y extraer la mezcla acuosa con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 6:1) para dar 1-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-il)etanona como sólido blanco (0,6 g, 86,9 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10-8,07 (s, 1H), 7,75 (d, J=5,2, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 2,72-2,68 (s, 3H).
- 20

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 207.

Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
208	1-tieno[2,3-c]piridin-2-il-etanona		MS (m/z): 178 (M+1).
209	1-(5-bromo-tieno[2,3-b]piridin-2-il)-etanona		MS (m/z): 258 (M+1).
210	1-tieno[2,3-b]piridin-2-il-etanona		MS (m/z): 178 (M+1)

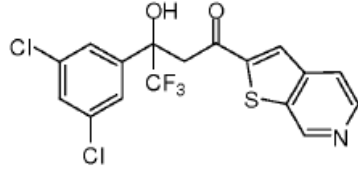
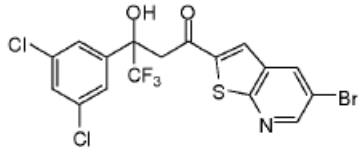
### Preparación 211

1-(4-clorobenzo [b]tiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxitbutan-1-ona



- 5 Añadir una solución de LiHMDS (1 M en THF, 4,3 ml, 4,31 mmol) a una mezcla de 1-(4-clorobenzo[b]tiofenil)etanona (0,6 g, 2,87 mmol) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N<sub>2</sub>. Después de agitar 1,5 hora a -78 °C, añadir 1-(3,5 diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (836 mg, 3,44 mmol) a la mezcla de la reacción y agitar la mezcla resultante durante 2 horas adicionales. Desactivar la reacción con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y extraer la mezcla acuosa con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío para dar 1-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxitbutan-1-ona
- 10 cruda como sólido marrón (1,1 g, 84,6%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10-8,07 (s, 1H), 7,75 (d, J=5,2, 1H), 7,47-7,36 (m, 2H), 2,72-2,68 (s, 3H).

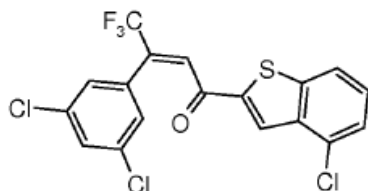
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 211.

Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
212	3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-tieno[2,3-c]piridin-2-il-butan-1-ona		MS (m/z): 418 (M-1)
213	3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-(5-bromo-tieno[2,3-b]piridin-2-il)-butan-1-ona		MS (m/z): 498 (M-1).

214	3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-tieno[2,3-b]piridin-2-il-butan-1-ona		MS (m/z): 418 (M-1).
215	1-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona		MS (m/z): 418 (M-1).
216	3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)butan-1-ona		MS (m/z): 431 (M-1).
217	3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1-(5-metilbenzo[b]tiofen-2-il)butan-1-ona		MS (m/z): 431 (M-1).
218	1-(5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona		MS (m/z): 451 (M-1).
219	1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona		MS (m/z): 417 (M-1).

**Preparación 220**

1-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona



5 Agitar una mezcla de 1-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butan-1-ona (1,1 g, cruda, 2,43 mmol), SOCl<sub>2</sub> (1,16 g, 0,7 ml, 9,43 mmol) y piridina (384 mg, 0,4 ml, 4,86 mmol) en DCM anhidro (10 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Diluir la mezcla con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y extraer la mezcla acuosa con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío para dar 1-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona cruda como sólido marrón (1,05 g, 100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,12-8,10 (s, 1H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,96-6,92 (s, 1H).

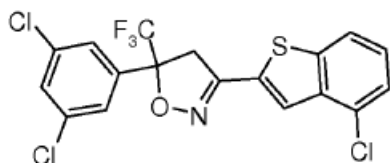
10

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 220.

Preparación No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
221	3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-1-tieno[2,3-c]piridin-2-il -but-2-en-1-ona		MS (m/z): 400 (M-1).
222	3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-1-(5-bromo-tieno[2,3-b]piridin-2-il)-but-2-en-1-ona		MS (m/z): 480 (M-1).
223	3-(3,5-dicloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-1-tieno[2,3-b]piridin-2-il -but-2-en-1-ona		MS (m/z): 400 (M-1).
224	1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona		MS (m/z): 399
225	1-(benzo[d]tiazol-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona		MS (m/z): 400
226	3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-(3-metilbenzo[b]tiofen -2-il)but-2-en-1-ona		MS (m/z): 413
227	3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-1-(5-metilbenzo[b]tiofen -2-il)but-2-en-1-ona		MS (m/z): 413
228	1-(5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona		MS (m/z): 433

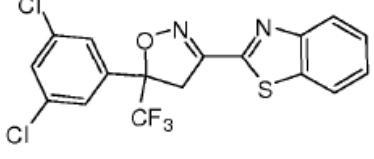
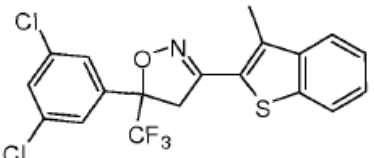
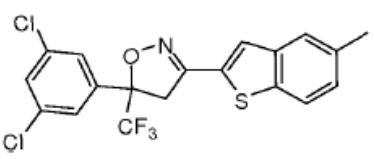
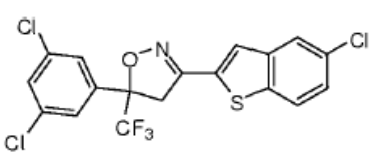
**Ejemplo 229**

3-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol

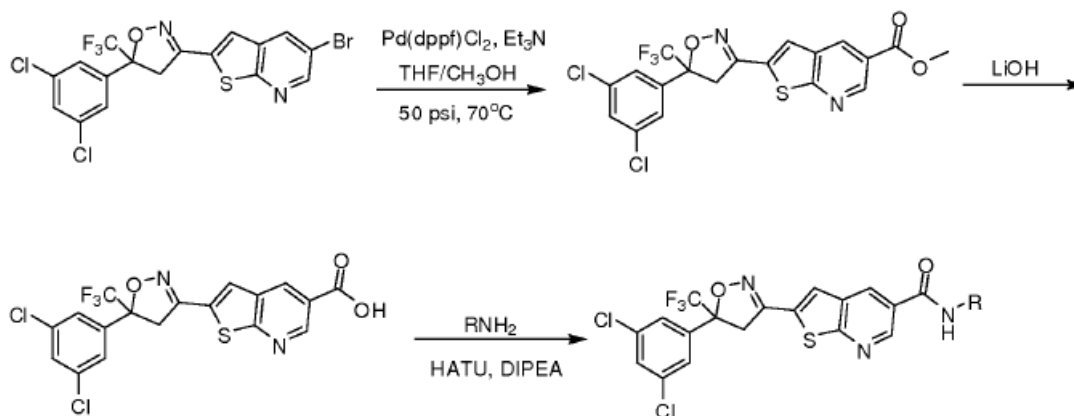


- 5 Agitar una mezcla de 1-(4-clorobenzobenzofuran-2-yl)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ona (1,05 g, cruda, 2,43 mmol), NaOH (389 mg, 9,72 mmol) y NH<sub>2</sub>OH-HCl (335 mg, 4,8 mmol) en MeOH (8 ml) y agua (8 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la eliminación del disolvente al vacío, diluir el residuo con agua con hielo (20 ml). Extraer la mezcla acuosa con EtOAc (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por HPLC preparativa para dar 3-(4-clorobenzobenzofuran-2-yl)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol como sólido blanco (305 mg, 28,1 %). MS (m/z): 450 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,74 (d, J=8,0, 1H), 7,64-7,60 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,40-7,32.
- 10 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente mediante el procedimiento of [Ejemplo 229](#).

Ejemplo No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
230	2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-c]piridina		MS(m/z):417(M+1). <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,17 (s, 1H), 8,55-8,57(d, J=5,6, 1H), 7,68-7,69 (d, J1=5,6, J2=1,2, 1H), 7,51-7,52 (d, J=1,2, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,45-7,46 (t, J = 3,6, 1H), 4,17-4,21 (d, J = 16,8, 1H), 3,79-3,83 (d, J = 16,8, 1H).
231	5-bromo-2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina		MS (m/z): 497 (M+1). <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,65-8,66 (d, J = 1,6, 1H), 8,18-8,19 (d, J = 2,0, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,45-7,46 (d, J= 1,6, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,13-4,17 (d, J = 16,8, 1H), 3,75-3,79 (d, J = 16,8, 1H).
232	2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina		MS(m/z):417(M+1). <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,62-8,64 (d, J1 = 4,4, J2=1,6, 1H), 8,05-8,07(d, J1=8,0, J2=1,6, 1H), 7,51-7,52 (d, J=1,2,2H), 7,44-7,45 (t, J = 3,6, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 4,15-4,19 (d, J = 16,8, 1H), 3,77-3,81 (d, J = 16,8, 1H).
233	3-(benzo[b]tiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol		MS (m/z): 416 (M+1). <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,84 (d, J=8,0, 1H), 7,82 (d, J=8,0, 1H), 7,55-7,50 (m,2H), 7,48-7,34 (m, 4H), 4,20 (d, J=16,8, 1H), 3,80 (d, J=17,6, 1H).

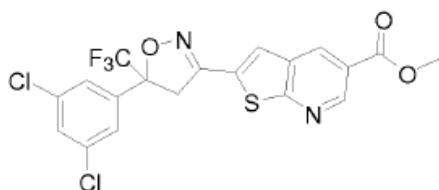
234	3-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol		MS (m/z): 417 (M+1). <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,07 (d, J = 7,2, 1H), 7,93 (d, J=7,2, 1H), 7,58-7,47 (m, 5H), 4,37 (d, J=18,0, 1H), 4,00 (d, J=18,0, 1H)
235	5-(3,5-diclorofenil)-3-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol		MS (m/z): 430 (M+1). <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,83-7,78 (m, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,53-7,43 (m, 3H), 4,17 (d, J = 16,8, 1H), 3,79 (d, J = 16,8, 1H), 2,67 (s, 3H).
236	5-(3,5-diclorofenil)-3-(5-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol		MS (m/z): 430 (M+1). <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,71 (d, J = 8,0, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,43 (t, J = 1H), 7,36 (d, J = 7,0, 1H), 7,24 (d, J = 7,0, 1H), 4,17 (d, J=16,8, 1H), 3,78 (d, J=16,8,
237	3-(5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol		MS (m/z): 450 (M+1). <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,76-7,75 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 1,18 d, J=16,8, 1H), 3,78 (d, J = 17,6, 1H).

## Esquema E



## Ejemplo 238

2-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo



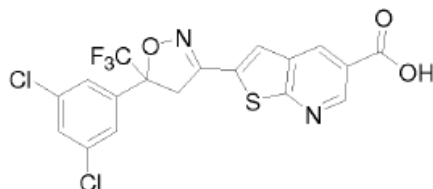
5

Agitar una mezcla de 5-bromo-2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2b]piridina (494 mg, 1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (100 mg) y trietil amina (1 ml) en THF anhidro (10 ml) y metanol (5 ml) bajo monóxido de carbono (50 psi) a 70 °C durante 10 horas. Después de la eliminación del disolvente al vacío, purificar el residuo con

cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 2-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo como un sólido blanco (210 mg, 44,18%). MS (m/z): 475 (M+1).

### Ejemplo 239

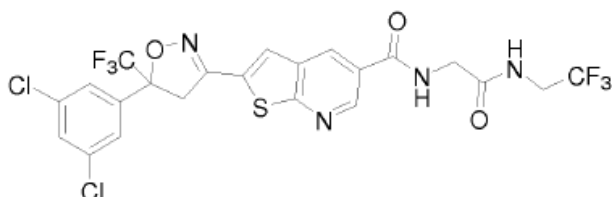
- 5 Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico



- 10 Añadir una solución de LiOH-H<sub>2</sub>O (76 mg, 2 mmol) en agua (0,5 ml) a una solución de 2-(5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo (237 mg, 0,5 mmol) en THF (3 ml). Agitar la mezcla a temperatura durante 12 horas. Después de la adición de 10 ml de agua, acidificar la mezcla con HCl concentrado hasta PH = 6~7. Extraer la mezcla resultante con acetato de etilo (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío para dar ácido 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico como un sólido amarillo pálido (170 mg, 73,9%), que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (m/z): 461 (M+1).

### 15 Ejemplo 240

2-(5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida

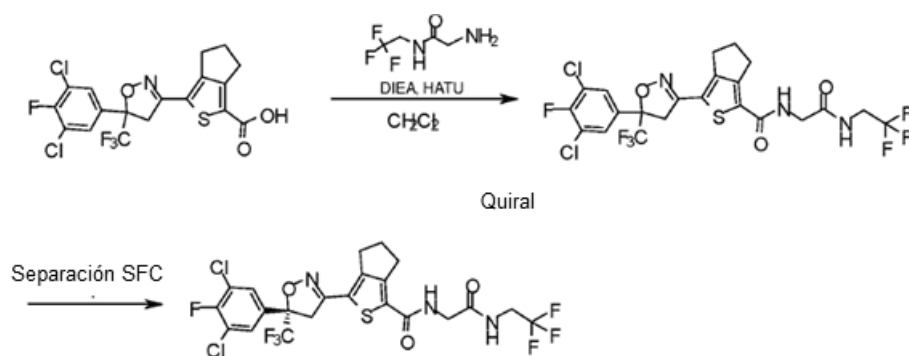


- 20 Agitar una mezcla de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-acetamida (156 mg, 1 mmol), ácido 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico (160 mg, 0,24 mmol), HATU (150 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (0,2 ml) a temperatura ambiente durante 10 horas. Después de la eliminación del disolvente, purificar la mezcla mediante HPLC preparativa para dar 2-(5-(3,5-dicloro-fenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida como un sólido blanco (50 mg, 34,78%). MS (m/z): 599 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,02 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,27 (d, J= 5,2, 2H), 4,17 (d, J = 16,8, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,80 (d, J= 16,08, 1H).
- 25

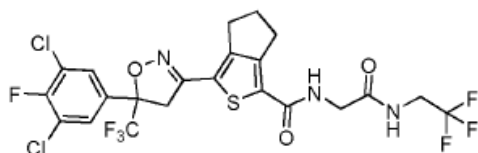
El siguiente compuesto se prepara esencialmente mediante el procedimiento del [Ejemplo 240](#).

Ejempl o No.	Denominación química	Estructura	Datos físicos
241	2-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(R)-2-oxopirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida		MS (m/z): 543 (M+1). <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,01 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,18 (d, J = 16,8, 1H), 3,80 (d, J = 16,8, 1H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,00-2,93 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H)

### Esquema F

**Ejemplo 242**

3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida

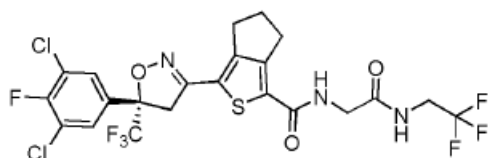


5

Agitar una mezcla de ácido 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (1,0 g, 2,14 mmol), N,N-diisopropiletamina (827 mg, 6,41 mmol), hidrocloreto de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (658 mg, 2,56 mmol) y HATU (1,2 g, 3,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se lava con agua (10 ml x 3) y salmuera. Después la capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra al vacío. Purificar el residuo por HPLC preparativa para dar 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida como un sólido blanco (1,1 g, 84,6 %). MS (m/z): 606,0 (M+1).

**Ejemplo 243**

(S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida



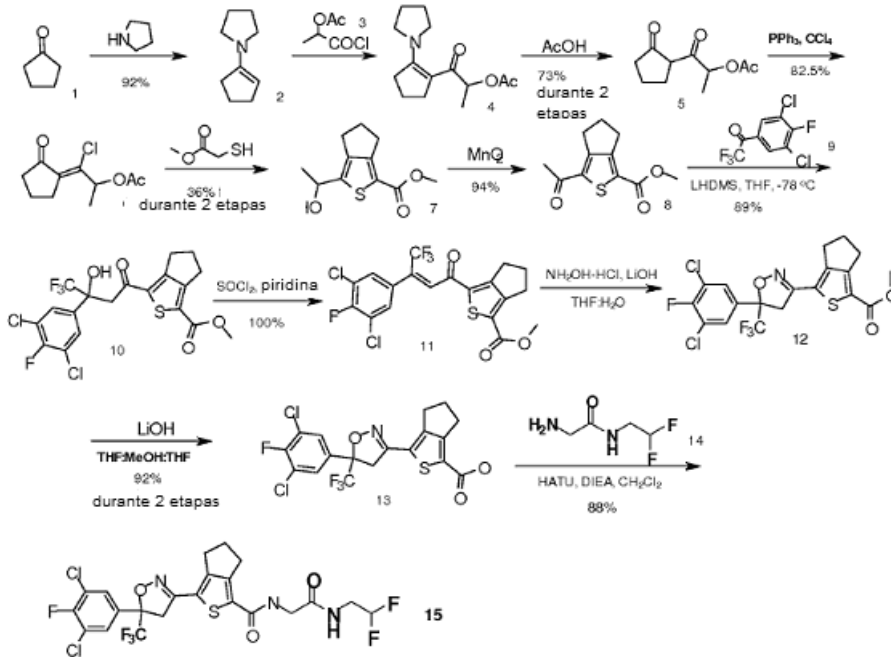
1g de 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida se separa por SFC para dar ((S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida (400 mg, 80 % de rendimiento, 100% exceso enantiomérico).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (d, J=6,0, 2H), 6,92 (t, J=6,4, 1H), 6,76 (t, J=4,8, 1H), 4,21 (d, J=4,8, 2H), 3,98 (m, 3H), 3,61 (d, J=16,8, 1H), 2,97 (t, J=7,6, 2H), 2,89 (t, J=7,6, 2H), 2,55 (m, 2H). MS (m/z): 606,0 (M+1).

Condición de análisis SFC: Columna: Chiralcel AD-H 250 4,6mm I.D., 5um. Fase móvil: etanol en CO<sub>2</sub> de 5% a 40% durante 3 minutos. Caudal: 2,35 ml/min. Longitud de onda: 220 nm. El isómero S se eluye a los 1,4 minutos. Condición de separación por SFC: Instrumento: Thar SFC 80; Columna: AD 250mm\*20mm, 20um; Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> Supercrítico, B: MeOH (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O), A:B =45:55 a 80ml/min; Temperatura de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; ; Temperatura de boquilla: 60 °C; Temperatura de evaporador: 20 °C; Temperatura de condensador: 25 °C; Longitud de onda: 220nm

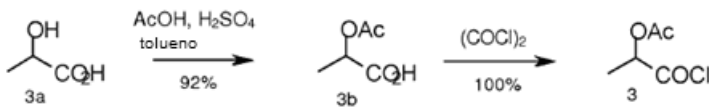
**Esquema G**





Esquema G(1)

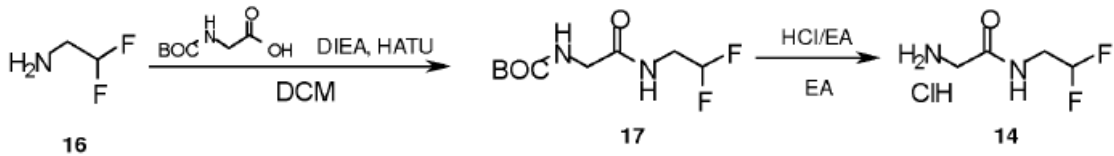
Preparación de acetato de 1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (3)



5

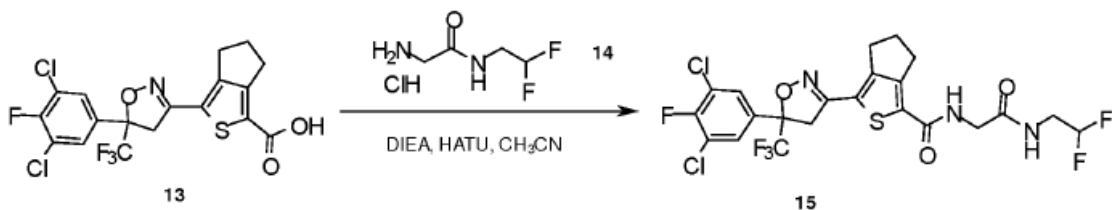
Esquema G(2)

Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-N-(2,2-difluoro-etil)acetamida



10 Esquema G(3)

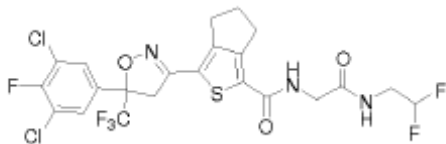
Síntesis de [(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico



15

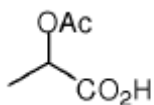
**Ejemplo 244**

[(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido  
3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-  
carboxílico



5

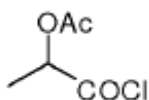
A) Síntesis de ácido 2-acetoxi-propiónico



Someter a reflujo una mezcla de ácido 2-hidroxi-propionico (480 ml, 85% en agua) y ácido sulfúrico (2 ml) en ácido acético (2500 ml) y tolueno (300 ml) durante toda la noche. Después de la eliminación del disolvente al vacío, purificar el residuo por destilación para dar ácido 2-acetoxi-propionico (550 g, 92%) como aceite incoloro. 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9,27 (brs, 1H), 5,10 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,53 (d, J=7,2, 3H).

10

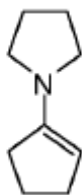
B) Síntesis de acetato de 1-cloro-1-oxopropan-2-ilo



Agitar una mezcla de ácido 2-acetoxi-propionico (550 g, 4,16 mol) en cloruro de oxalilo (500 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la eliminación de cloruro de oxalilo al vacío, se obtiene ~700g de producto crudo (rendimiento cuantitativo crudo), que se utiliza directamente en la siguiente etapa. 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 5,16 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,2, 3H).

15

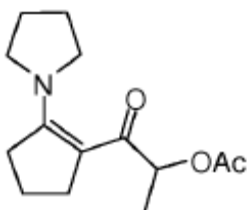
C) Síntesis de 1-ciclopentenilpirrolidina



Someter a reflujo una mezcla de ciclopentanona (600 g, 7,14 mol), pirrolidina (550 g, 4,68 mol) y ácido tolueno-4-sulfónico (5,0 g) en tolueno (3 l) durante 4 horas. Después de la eliminación del disolvente al vacío, purificar el residuo por destilación cuidadosamente para dar 1-ciclopent-1-enil-pirrolidina como aceite incoloro de (898g, 6,55 mol, 91,8%). 1H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 4,04 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,39 (m, 4H), 1,85 (m, 6H).

20

D) Síntesis de acetato de 1-oxo-1-(2-(pirrolidin-1-il)ciclopent-1-enil)propan-2-ilo

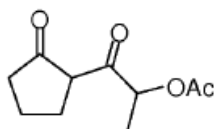


25

Añadir en gotas una solución de acetato de 1-cloro-1-oxopropan-2-ilo (600 g, 3,98 mol) en tolueno (1200 ml) a una solución de 1-ciclopent-1-enil-pirrolidina (546,7 g, 3,98 mol) y trietil amina (483,9 g, 4,78 mol) en tolueno (240 ml). Someter a reflujo la mezcla durante toda la noche. Filtrar la mezcla y concentrar la filtración para dar acetato de

1-oxo-1-(2-(pirrolidin-1-il)ciclopent-1-enil)propan-2-ilo crudo (952 g), que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,27 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,58 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,36 (d,  $J=7,2$ , 3H).

E) Síntesis de acetato de 1-oxo-1-(2-oxociclopentil)propan-2-ilo

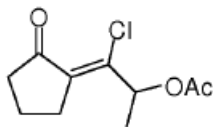


5

Agitar una mezcla de acetato de 1-oxo-1-(2-(pirrolidin-1-il)ciclopent-1-enil)propan-2-ilo (952,0 g), ácido acético (1500 ml) y agua (1500 ml) en tetrahidrofurano (3000 ml) a temperatura ambiente durante 2 días. Diluir la mezcla con agua (1200 ml) y diclorometano (1200 ml). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 3% a 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar acetato de 1-oxo-1-(2-oxociclopentil)propan-2-ilo como aceite (573,4g, 2,89 mol, 72,6% para 2 etapas).

10

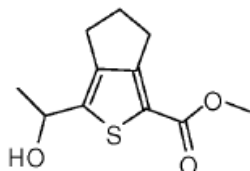
F) Síntesis de acetato de 1-cloro-1-(2-oxociclopentilideno)propan-2-ilo



15

Una mezcla de acetato de 1-oxo-1-(2-oxociclopentil)propan-2-ilo (8,0 g, 0,04 mol) y tributilfosfano (13,9 g, 0,069 mol) en  $\text{CCl}_4$  (100 ml) a  $60^\circ\text{C}$  durante toda la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo es purificado por columna en gel de sílice (eluyendo con 1% a 2,5% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar una mezcla de acetato de 1-cloro-1-(2-oxociclopentilideno)propan-2-ilo y acetato de 1-(2-clorociclopent-1-enil)-1-oxopropan-2-ilo (5,47 g, 6:1 en base a HRMN) como aceite amarillo.

G) Síntesis de 3-(1-hidroxi-etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxilato de metilo



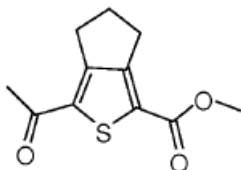
20

Añadir hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2,12 g, 0,053 mol) a una solución de éster metílico de ácido mercapto-acético (2,8 g, 0,026 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) a  $-10^\circ\text{C}$ ~ $0^\circ\text{C}$  y agitar la mezcla a  $-10^\circ\text{C}$ ~ $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Después añadir una mezcla de acetato de 1-cloro-1-(2-oxociclopentilideno)propan-2-ilo y acetato de 1-(2-clorociclopent-1-enil)-1-oxopropan-2-ilo (5,47 g, 0,025 mol, 6:1) en tetrahidrofurano (15 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . después de agitar a  $0^\circ\text{C}$  durante toda la noche, diluir la mezcla de la reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentran. El residuo y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,9 g, 0,05 mol) en MeOH (20 ml) es calentado a  $50^\circ\text{C}$  durante toda la noche. El disolvente es eliminado. El residuo es purificado por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 2,5% a 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar éster metílico de ácido 3-(1-hidroxi-etil)-5,6-dihidro-4 H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (3,2 g, 14,1 mmol, 35,6% durante 2 etapas) como aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  5,03 (m, 1H), 3,83 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,12 (s, 1H), 1,54 (d,  $J=7,2$ , 3H).

25

30

H) Síntesis de 3-acetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxilato de metilo

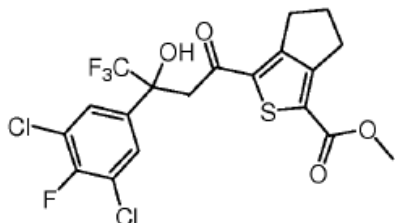


35

Someter a reflujo una mezcla de éster metílico de ácido 3-(1-hidroxi-etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (3,2 g, 0,0141 mol) y dióxido de manganeso (10,8 g, 0,124 mol) en diclorometano durante 2 horas. Filtrar la solución de la mezcla de reacción caliente y concentrar la filtración al vacío. Purificar el residuo por

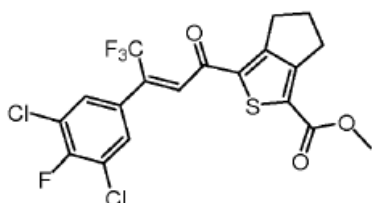
5 cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 2% a 10% acetato de etilo en éter de petróleo) para dar éster metílico de ácido 3-acetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico como sólido blanco (3,0 g, 13,39 mmol, 94,5%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  3,88 (s, 3H), 2,96 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,45 (m, 2H).

5 I) Síntesis de éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico



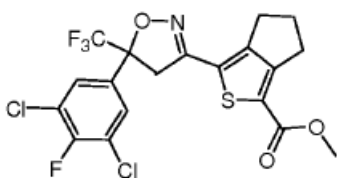
10 Añadir una solución de LiHDMS (1M en THF, 75 ml, 75 mmol) a una suspensión de éster metílico de ácido 3-acetil-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (14,0 g, 62,5 mmol) en THF seco (200 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 hora, añadir  
15 1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-2,2,2-trifluoro-etanona (17,9 g, 68,7 mmol) en THF seco (100 ml) a la mezcla de la reacción y agitar la mezcla resultante a la misma temperatura durante 2 horas adicionales. Desactivar la reacción con solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Extraer la mezcla acuosa con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentran al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc 15:1) para dar éster metílico de ácido  
3-[3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico como un sólido naranja (27 g, 89,3%). MS (m/z): 486 (M+1).

J) Síntesis de éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-2-enoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico



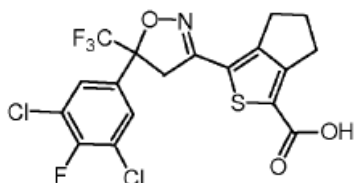
20 Agitar una mezcla de éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiril]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (26 g, 53,7 mmol),  $\text{SOCl}_2$  (12,7 g, 7,8 ml, 0,107 mmol) y piridina (42,3 g, 0,537 mmol) en DCM anhidro (300 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Concentrar la mezcla al vacío. Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc 12:1) para dar éster metílico de ácido  
25 3-[3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico como un sólido amarillo pálido (25 g, 100 %). (m/z): 467 (M+1).

K) Síntesis de éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico



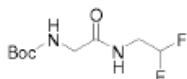
30 Agitar una mezcla de éster metílico de ácido 3-[3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4,4,4-trifluoro-but-2-enoil]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (25 g, 53,6 mmol), NaOH (8,6 g, 0,214 mol) y  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (7,4 g, 0,107 mmol) en agua (100 ml) y THF (200 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de la eliminación del disolvente al vacío, la solución se diluye con agua y se extrae con EtOAc (200 ml x 3). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra por vacío para dar éster metílico de ácido  
35 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico como un sólido blanco (26 g), que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS (m/z): 483(M+1).

L) Síntesis de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico



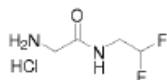
5 Agitar una mezcla de éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (26 g, 54,1 mmol) y LiOH-H<sub>2</sub>O (4,54 g, 0,108 mmol) en agua (200 ml) y THF (400 ml) a 50 °C durante 0,5 horas. Después de la eliminación del disolvente orgánico al vacío, diluir el residuo con agua con hielo (100 ml). Acidificar la mezcla acuosa con HCl concentrado hasta pH = 1, y extraer la mezcla resultante con EtOAc (200 ml x 3). Purificar el residuo por cromatografía en gel de sílice (EtOAc:MeOH 6:1) para dar ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico como un sólido blanco (23 g, 91,7 % durante 2 etapas). MS (m/z): 468 (M+1).

M) Síntesis de éster terc-butílico de ácido [(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-carbámico N



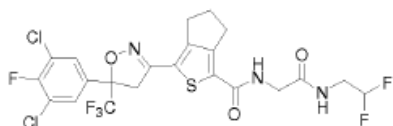
15 A una solución del compuesto de ácido terc-butoxicarbonilamino acético (19,6 g, 0,1 mol) en diclorometano (200 ml) se añade N,N-diisopropiletilamina (13,2 g, 0,1 mol), 2,2-difluoroetilamina (10 g, 0,1 mol) y HATU (23 g, 0,17 mol), después de la adición la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ser detectada por TLC y LCMS, la mezcla de la reacción se diluye con diclorometano, después la solución se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, se concentra y el residuo se seca al vacío para dar 30 g del producto crudo, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

O) Síntesis de hidrocloreto de 2-amino-N-(2,2-difluoro-etil) acetamida P)



20 A una solución del compuesto éster terc-butílico de ácido [(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-carbámico (30 g de producto crudo, 0,13 mol) en éster etílico de ácido acético (100 ml) se añade HCl 4 M (100 ml, 4 mol/l en éster etílico de ácido acético) en gotas bajo baño de agua con hielo. Después de la adición la mezcla de la reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. El precipitado se recolecta y se seca al vacío para dar el producto deseado (20 g, 93 % durante 2 etapas) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,91 (t, J=6,0, 1H), 8,25 (brs, 3 H), 6,21-5,91 (m, 1H), 3,64-3,53 (m, 4H).

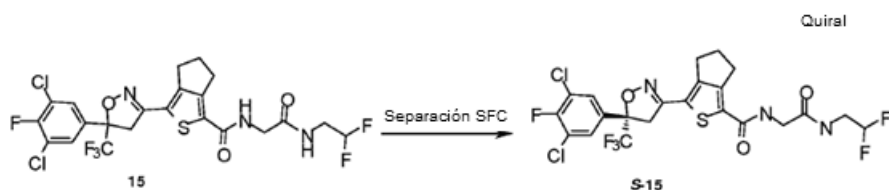
O) Síntesis de [(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico



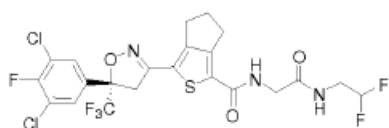
30 A una solución del compuesto ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (3 g, 6,4 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añade N,N-diisopropiletilamina (2,5 g, 19 mmol), hidrocloreto de 2-amino-N-(2,2-difluoro-etil)-acetamida (1,34 g, 7,7 mmol) y HATU (3,7 g, 9,6 mmol), después de la adición la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ser detectada por TLC y LCMS, la mezcla de la reacción se concentra y el residuo es purificado por cromatografía en columna para dar el producto deseado (3 g, 88 %). MS (m/z): 588,1 (M+1).

Esquema H

Separación por SFC del Ejemplo 244 para proporcionar la Forma S

**Ejemplo 245**

[(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido (S)-3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico



5

3g de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico [(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida se separa por separación por SFC para dar el producto deseado (1,4 g, 93 %).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,56 (d, J=6,0, 2H), 6,64 (brs, 1H), 6,40 (brs, 1H), 6,03-5,73 (m, 1H), 4,15 (d, J=5,2, 2H), 4,01 (d, J=17,2, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,62 (d, J=17,2, 1H), 2,97 (t, J=7,6, 2H), 2,89 (t, J=7,6, 2H), 2,56 (m, 2H).

10

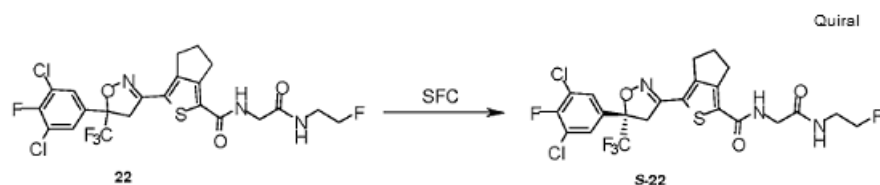
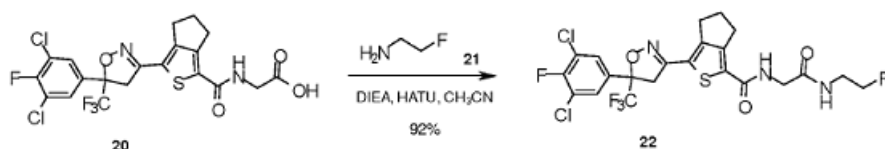
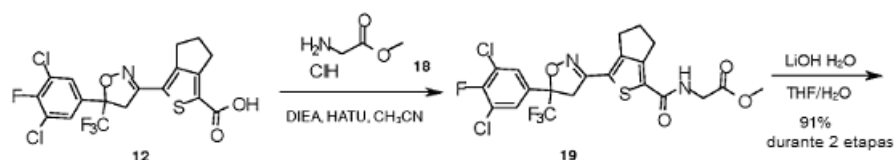
Las condiciones de SFC son las siguientes:

Instrumento: Thar 350

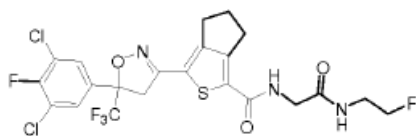
Columna: AD 250mm\*50mm, 10 $\mu\text{m}$

Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$  supercrítico, B: EtOH, A:B =60:40 at 240ml/min

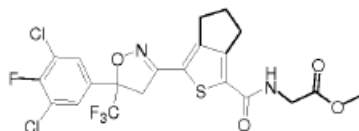
15 Temperatura de columna: 38 °C Presión de boquilla: 100Bar Temperatura de boquilla: 60 °C Temperatura de evaporador: 20 °C Temperatura de Condensador: 25 °C Longitud de onda: 220nm

**Esquema I****Ejemplo 246**

20 [(2-fluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico

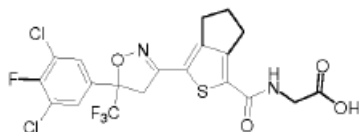


A) Síntesis de éster metílico de ácido ((3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carbonil)-amino)-acético



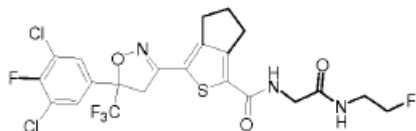
- 5 A una solución del compuesto ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (10,0 g, 21,4 mmol) en diclorometano (100 ml) se añade trietilamina (6,49 g, 64,2 mmol), hidrocloreuro de éster metílico de glicina (3,2 g, 25,7 mmol) y HATU (12,2 g, 32,1 mmol), después de la adición la mezcla se añade a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ser detectada por TLC y LCMS, la mezcla de la reacción se diluye con diclorometano, después la solución se lava con agua y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtra, se concentra y el residuo se seca al vacío para dar 11 g
- 10 de producto crudo, que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

B) Síntesis de ácido ((3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carbonil)-amino)-acético



- 15 Agitar una mezcla de éster metílico de ácido ((3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carbonil)-amino)-acético (11 g, 18,6 mmol) y LiOH-H<sub>2</sub>O (1,56 g, 37,2 mmol) en THF (100 ml) y agua (50 ml) a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de ser controlado por TLC, el disolvente es eliminado al vacío, diluir el residuo con agua (50 ml). Acidificar la mezcla acuosa con HCl 2M hasta pH = 3, y extraer la mezcla resultante con EtOAc (100 ml X 3), la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra al vacío, el residuo es purificado por cromatografía en gel de sílice (PE : EtOAc 1:1) para dar ácido
- 20 ((3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carbonil)-amino)-acético como un sólido blanco (10,2 g, 90,7 % durante dos etapas). MS (m/z): 525 (M+1).

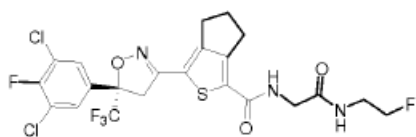
- C) Síntesis de [(2-fluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico
- 25



- A una solución del compuesto ácido ((3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carbonil)-amino)-acético (100 mg, 0,19 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añade N,N-diisopropiletamina (49,3 mg, 0,38 mmol), 2-fluoro-etilamina (14,4 mg, 0,23 mmol) y HATU (108,8 mg, 0,29 mmol), una vez finalizado la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de ser detectada por TLC y LCMS, la mezcla de la reacción se concentra y el residuo es purificado por cromatografía en columna para dar el producto deseado (100 mg, 92 %). MS(m/z): 570,1 (M+1).
- 30

#### Ejemplo 247

- [(2-fluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido (S)-3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico
- 35



100 mg de [(2-fluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c] tiofeno-1-carboxílico se separa por separación por SFC para dar el producto deseado (40 mg, 80 %).

- 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,49 (d, J=6,0, 2H), 6,64 (brs, 1H), 6,34 (brs, 1H), 4,52 (t, J=4,8, 1H), 4,40 (t, J=4,8, 1H), 4,06 (d, J=4,4, 2H), 3,94 (d, J=17,2, 1H), 3,63-3,52 (m, 3 H), 2,90 (t, J=7,6, 2H), 2. 81 (t, J=7,6, 2H), 2,47 (m, 2H).

Las condiciones de SFC son las siguientes:

Instrumento: Thar SFC 80

Columna: AD 250mm\*20mm, 20um

- 10 Fase móvil: A:  $\text{CO}_2$  Supercrítico, B: EtOH (0,05%DEA), A:B =45:55 a 80ml/min

Temperatura de columna: 38°C

Presión de boquilla: 100Bar

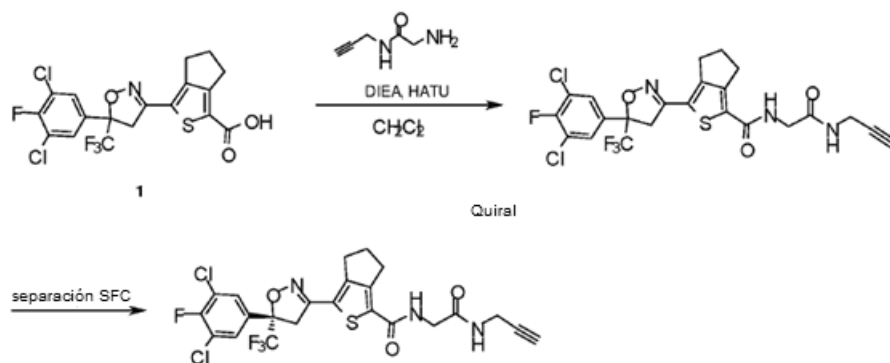
Temperatura de boquilla: 60°C

Temperatura de evaporador: 20°C

- 15 Temperatura de condensador: 25°C

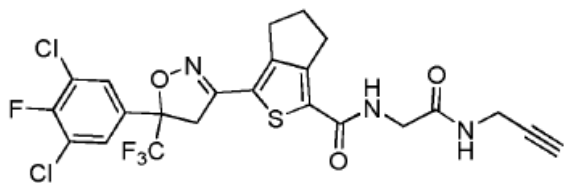
Longitud de onda: 220nm

#### Esquema J



#### Ejemplo 248

- 20 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[ c]tiofeno-1-carboxamida



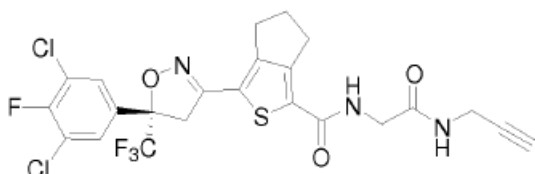
- 25 Agitar una mezcla de ácido 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico (0,8 g, 1,7 mmol), N,N-diisopropilamina (663 mg, 5,1 mmol), hidrocloreto de 2-amino-N-(prop-2-in-1-il) acetamida (305 mg, 2,0 mmol) y HATU (974 g, 2,6 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se diluye con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) y se lava con



agua (10 ml x3) y salmuera. Después la capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra al vacío. Purificar el residuo por HPLC preparativa para dar 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida como un sólido blanco (850 mg, 88,4 %). MS (m/z): 584,1 (M+Na).

## 5 Ejemplo 249

(S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida



850 mg de  
 10 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida se separa mediante SFC para dar (S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida (400 mg, 94 % de rendimiento, 99,7% exceso enantiomérico).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, J=6,0, 2H), 6,76 (t, J=4,8, 1H), 6,46 (t, J=4,8, 1H), 4,14 (m, 4H), 4,03 (d, J=17,2, 1H), 3,64 (d, J=17,2, 1H), 2,99 (t, J=7,6, 2H), 2,90 (t, J=7,6, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,29 (t, J=2,8, 1H). MS (m/z): 584,1 (M+Na).

Condición de análisis SFC: Columna: Chiralcel AS-H 1504,6mm I.D., 5um. Fase móvil: EtOH en CO<sub>2</sub> de 5% a 40% durante 8 minutos. Caudal: 3 ml/min. Longitud de onda: 220 nm. El isómero S se eluye at 4,00 minutos.

20 Instrumento: Thar SFC 200; Columna : AS 250mm\*50mm, 10um; Fase móvil: A: CO<sub>2</sub> Supercrítico, B: EtOH, A:B =45:55 a 200ml/min; Temperatura de columna: 38 °C; Presión de boquilla: 100Bar; Temperatura de boquilla: 60 °C; Temperatura de evaporador: 20 °C; Temperatura de condensador: 25 °C; Longitud de onda: 220nm.

### Ensayo de helmintos In Vitro

25 Los compuestos pueden ser evaluados en relación con una o más etapas de vida de helmintos para medir la actividad antihelmíntica. Los compuestos se pueden evaluar en una sola concentración, seguido por la dilución en serie con el fin de determinar la concentración eficaz mínima. Típicamente, los gusanos están expuestos a compuestos en una solución líquida durante un periodo de tiempo predeterminado. La actividad se mide a través de una o más variables, que pueden incluir un efecto sobre la motilidad del gusano (por ejemplo, en movimiento frente a sin movimiento) o la viabilidad (por ejemplo, vivos frente a muertos).

### Actividad in vivo contra nematodos

30 Los compuestos pueden ser evaluados contra una o más etapas de vida de la infestación por helmintos en un animal para medir in vivo la actividad antihelmíntica. Los compuestos se pueden evaluar de una dosis única, administrada en forma de miligramo por kilogramo de peso corporal, seguido de la titulación de la dosis con el fin de determinar la dosis puntual eficaz mínima. En un modelo de roedor antihelmíntico, por ejemplo, los jerbos mongoles adultos (*Meriones unguiculatus*) infectados con una o más especies de nematodo Strongylid (por ejemplo, Haemonchus contortus y / o colubriformis Trichostrongylus) se dosifican con compuestos, administrados a través de una sonda nasogástrica. Los jerbos se someten a necropsia y la carga de gusanos en el tracto gastrointestinal se mide y se compara con los jerbos de control infectados no tratados para determinar el grado de actividad antihelmíntica. Pruebas similares se pueden realizar en especies superiores (por ejemplo, perros, gatos, ovejas, ganado vacuno) mediante las cuales la carga de nematodos en animales tratados se compara con la carga en los animales infectados no tratados, para medir la potencia y duración de la actividad antihelmíntica.

### Microensayo de inmersión de larvas in vitro (LIM)

45 El microensayo de inmersión de larvas puede llevarse a cabo como se describe en White, et al., J. Med. Entomol. 41: 1034-1042 (2004). Brevemente, los artículos de prueba experimentales se formulan en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución madre a una concentración de 10 mM. Utilizando placas de microtitulación de 96 pocillos, una alícuota de la muestra de 10 mM se diluye a continuación en una solución a base de agua que contiene 1% de etanol y 0,2% de Triton X-100, para dar la concentración deseada (típicamente 0,3 mM o inferior) de artículo de prueba experimental en un volumen de 0,1 ml (mínimo n = 3 repeticiones por compuesto o concentración). Aproximadamente 30-50 larvas de garrapata estrella Lone (*Amblyomma americanum*) se sumergen en cada pocillo que contiene artículos de prueba experimentales. Después de un periodo de inmersión de 30 minutos, las larvas se

retiran con una punta de pipeta de gran calibre en 0,05ml de líquido, se envasan en una bolsa de biopsia de tejido de papel comercial que se sella en la parte superior con una pinza de diálisis de plástico, se invierte y se deja secar al aire durante 60 minutos. Las bolsas que contienen larvas se incuban a aproximadamente 27 grados Celsius y > 90% de humedad relativa. Después de 24 horas, las bolsas se abren, se cuentan las larvas vivas y muertas y se calcula el porcentaje de mortalidad larval como sigue: % Eficacia = (# larvas muertas) / (# larvas total) X 100.

Los siguientes Ejemplos exhibieron eficacia, y en el nivel  $\geq 80\%$  de eficacia cuando fueron ensayados en este ensayo a 300 micromolar: 32, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87b, 94, 95, 96, 230, 231, 232, 233, 236, 237, 240, 241, 243, 244, 245, 246, 247, y 249.

10 Ensayo de acaricidas en roedores in vivo (RAT)

La evaluación de artículos de prueba experimentales puede conducirse utilizando una versión modificada del ensayo como se describe en Gutierrez et al., J. Med. Entomol. 43 (3): 526-532 (2006). El ensayo puede ser modificado mediante el uso de una especie de garrapatas diferente (la referencia describe garrapatas *Amblyomma americanum*) tal como garrapatas *Dermacentor variabilis*. Además, la referencia describe el uso de la administración tópica, pero la administración oral puede ser utilizada. Brevemente, los artículos de prueba experimentales se formulan en una solución de polietilenglicol-300, propilenglicol y agua hasta la concentración deseada, típicamente 1 - 25 mg / ml, dependiendo de la solubilidad y dosis puntual deseada. Las unidades de contención de garrapatas (que constan de un pezón de bebé, tapón de rosca superior ventilado y arandela de goma de refuerzo) son unidas al dorso de ratas adultas Sprague-Dawley. Después de la unión de las unidades de contención, aproximadamente 10 garrapatas de perro norteamericano en etapa de ninfa (*Dermacentor variabilis*) se colocan en el interior de cada unidad de contención. Aproximadamente 24 horas después de la infestación, las formulaciones de artículos de ensayo se administran a las ratas a través de una sonda nasogástrica. Las ratas de control negativo reciben polietilenglicol-300, propilenglicol y agua sola. Dependiendo de la disponibilidad del compuesto, se utiliza un mínimo de tres (3) y un máximo de cinco (5) ratas por grupo de tratamiento. Cuarenta y ocho (48) horas después del tratamiento, las unidades de contención se eliminan, y se cuentan las garrapatas muertas y vivas. Los recuentos de garrapatas vivas se transforman utilizando la transformación logarítmica natural más uno (recuento  $\ln + 1$ ); la adición de uno a cada recuento sirve para ajustar los recuentos que fueron cero. Los recuentos de garrapatas del grupo de media geométrica (GM) se obtienen a través de la retrotransformación de los recuentos transformados medios del grupo y restando uno. El grupo de control no tratado se utiliza para la comparación de los grupos que recibieron artículos de prueba experimentales para el cálculo del porcentaje de eficacia (% de reducción en el recuento de garrapatas vivas). La eficacia de los tratamientos se calcula comparando el número medio geométrico (GM) de garrapatas vivas observadas en las ratas tratadas con el número GM de garrapatas vivas contadas en las ratas de control negativo, utilizando la siguiente fórmula:

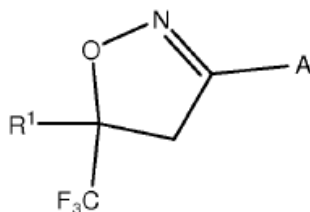
$$\% \text{ de eficacia} = \frac{(\text{GM \# control de garrapatas vivas} - \text{GM \# garrapatas vivas tratadas})}{\text{GM \# control de garrapatas vivas}} \times 100$$

Los siguientes Ejemplos exhibieron  $\geq 50\%$  de eficacia cuando fueron ensayados en este ensayo en una dosis de no más que 25 mpk: 32, 36, 38, 39, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 87b, 95, 96, 234, 235, 240, 241, 243, 244, 245, 246, 247, y 249.

La actividad en los ensayos anteriores demuestra que los compuestos de la invención son útiles para el control de infestaciones con ectoparásitos o endoparásitos.

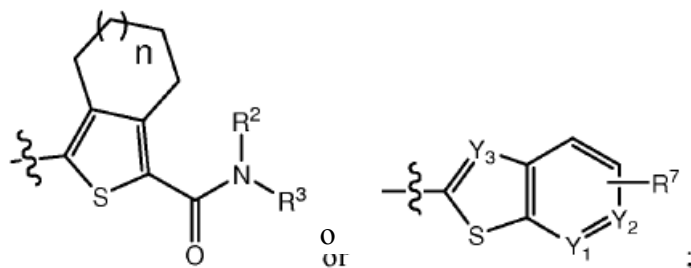
En la presente memoria se divulga:

1. Un compuesto, o una sal del mismo, de la fórmula I



I

en la que A es

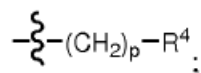


n es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es tienilo o fenilo, dicho tienilo o fenilo sustituido con 2 o 3 de los átomos de halo iguales o diferentes;

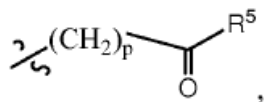
5 R<sup>2</sup> es en cada aparición independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>3</sup> es



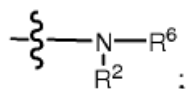
p es en cada aparición independientemente 0 o 1;

10 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; cicloheteroalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; fenilo, tienilo, piridinilo, o

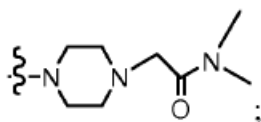


15 en la que uno de los carbonos en dichos cicloalquilos, independientemente, o cicloheteroalquilo puede formar un grupo carbonilo, y en la que dicho fenilo, tienilo, o piridinilo está opcionalmente sustituido con halo o un grupo carbonilo;

R<sup>5</sup> es hidroxilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o

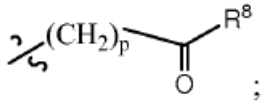


R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se combinan para formar, con el nitrógeno al que están unidos,

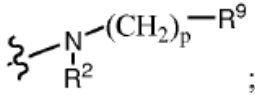


20 Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, e Y<sub>3</sub> son carbono o nitrógeno siendo a lo sumo solamente uno de Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, e Y<sub>3</sub> nitrógeno, y cuando Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, o Y<sub>3</sub> es un carbono, cada uno puede estar sustituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

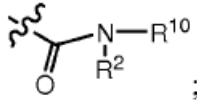
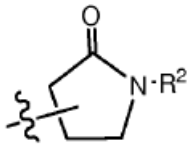
R<sup>7</sup> es hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o



R<sup>8</sup> es hidroxilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o



R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,

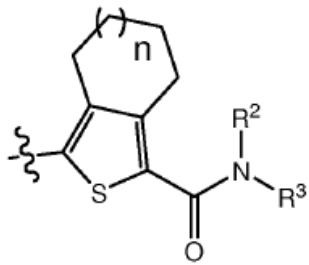


5

y

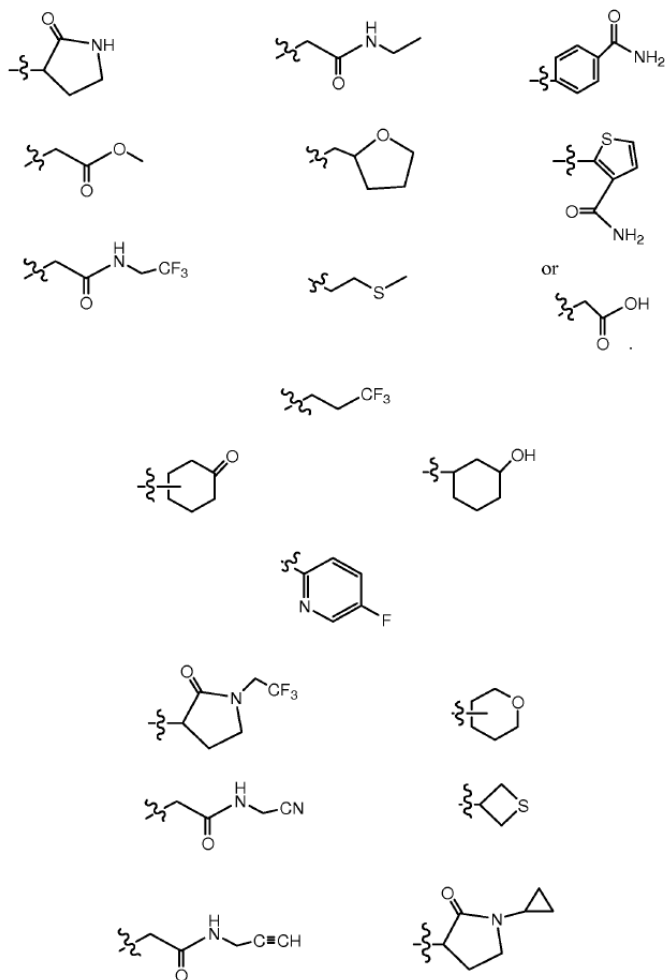
R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>.

2. Un compuesto de la cláusula 1 en el que A es



10 3. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 1-2 en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno y n es 1.

4. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 1-3 en el que R<sup>3</sup> es



5. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 1 a 4, o una sal del mismo, siendo

3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;

5 N,N-dimetil-2-(4-{3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida;

Éster metílico de ácido ({3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil}-amino)-acético;

10 Éster metílico de ácido ({3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil} -amino)-acético;

3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;

3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3-oxociclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;

15 [2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;

20 N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;

3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclop

- enta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 5 N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 10 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida ;
- 15 N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 20 N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 25 N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 30 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 35 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 40 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 45 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metiltio)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;

- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3-hidroxiciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 5 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tietan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 10 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorotiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 15 N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 20 N-(1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-oxociclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 25 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 30 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-oxociclohexil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-((R)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 35 3-((S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(4-carbamoilfenil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 40 (3-carbamoil-tiofen-2-il)-amida de ácido  
3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- Ácido  
2-(3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamido)acético;
- 45 Ácido  
({3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil}-amino)-acético;
- N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;

3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;

o N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,4,5-triclorotiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida.

5 6. Un compuesto que es:

(1,1-dioxo-tietan-3-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

(1,1-dioxo-hexahidro-116-tiopiran-4-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

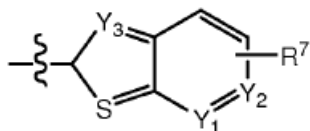
10 (1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-amida de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

(1,1-dioxo-tietan-3-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

15 Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

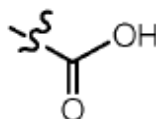
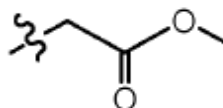
(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-amida; o una sal del mismo.

7. Un compuesto de la cláusula 1 en el que A es

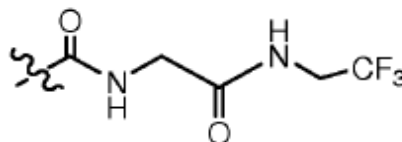


8. Un compuesto de la cláusula 1 o 7 en el que Y<sub>1</sub> es nitrógeno.

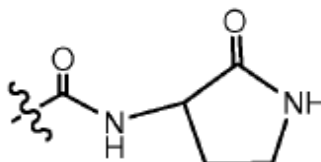
20 9. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 1, 7, o 8, en el que R<sup>7</sup> es



o



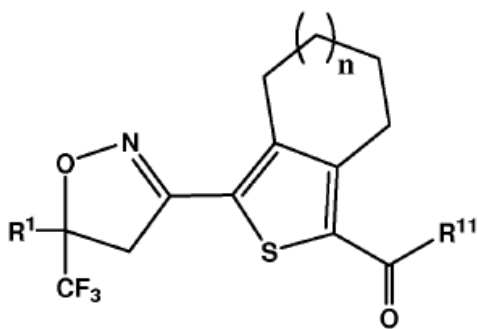
or





10. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 7-9, o una sal del mismo, siendo  
 3-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-c]piridina;  
 5-Bromo-2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina;
- 5 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina;  
 3-(benzo[b]tiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
 3-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
 5-(3,5-diclorofenil)-3-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
 5-(3,5-diclorofenil)-3-(5-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 10 3-(5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;  
 2-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo;  
 Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico;  
 2-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; o
- 15 2-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida.
11. Un compuesto, o una sal del mismo, siendo  
 (S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 20 [(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;  
 [(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido (S)-3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;
- 25 [(2-fluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;  
 [(2-fluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido (S)-3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;  
 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 30 o  
 (S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2.inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida.
12. Una formulación que comprende un compuesto o sal de cualquiera de las cláusulas 1-11 y uno o más vehículos aceptables.
- 35 13. La formulación de la cláusula 12 en la que la misma comprende al menos un principio activo adicional.  
 14. La formulación de la cláusula 12 o cláusula 13 en la que la misma es una formulación farmacéutica para seres humanos.  
 15. La formulación de la cláusula 12 o cláusula 13 en la que la misma es una formulación farmacéutica veterinaria.
- 40 16. Un procedimiento para controlar una infestación de parásitos en o sobre un animal que lo necesita que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto o sal de cualquiera de las cláusulas 1-11 a dicho animal.  
 17. El procedimiento de la cláusula 16 en la que al menos otro principio activo es administrado a dicho animal.  
 18. El procedimiento de la cláusula 16 o cláusula 17 en la que dicho animal es un ser humano.

19. El procedimiento de la cláusula 16 o cláusula 17 en la que dicho animal es un animal de compañía.
20. El procedimiento de la cláusula 18 o cláusula 19 en la que dicho animal de compañía es un perro o gato.
21. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 16-20 en la que dicho parásito es una garrapata.
22. El procedimiento de la cláusula 16 en la que dicho animal es un animal de ganado.
- 5 23. Un procedimiento para prevenir o tratar enfermedades transmitidas a través de parásitos que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-10 a un animal que lo necesita.
24. El procedimiento de la cláusula 23 en la que al menos otro principio activo es administrado a dicho animal.
25. El procedimiento de la cláusula 23 o cláusula 24 en la que dicho animal es un ser humano.
26. El procedimiento de la cláusula 23 en la que dicho animal es un animal de compañía.
- 10 27. El procedimiento de la cláusula 26 en la que dicho animal de compañía es un perro o gato.
28. El procedimiento de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 23-27 en la que dicho parásito es una garrapata.
29. El procedimiento de la cláusula 23 o cláusula 24 en la que dicho animal es un animal de ganado.
30. Un procedimiento para controlar parásitos, caracterizado porque un compuesto de cualquiera de las cláusulas 1-11 se deja actuar sobre las plagas o su hábitat, o ambos.
- 15 31. El procedimiento de la cláusula 30 en la que el compuesto es colocado en una planta o un animal.
32. Uso de compuestos o sales de los mismos de cualquiera de las cláusulas 1-11 para el control de parásitos.
33. Un compuesto o sal de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 1-11 para su uso en terapia.
34. Un compuesto o sal de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 1-11 para su uso en el control de una infestación de ectoparásitos.
- 20 35. Un compuesto, o una sal del mismo, de la fórmula II



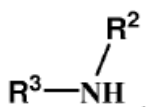
II

en la que n es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es tienilo o fenilo, dicho tienilo o fenilo sustituido con 2 o 3 de los átomos de halo iguales o diferentes; y R<sup>11</sup> es hidroxilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o un átomo de halo.

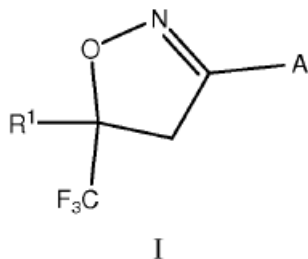
- 25 36. El compuesto de 35 en el que R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 2 o 3 de los átomos de halo iguales o diferentes.
37. El compuesto de acuerdo a la cláusulas 35 o 36 en la que R<sup>11</sup> es hidroxilo.
38. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 35-37 en la que el mismo es
- Éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il] -4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tíofeno-1-carboxílico;
- 30 Éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tíofeno-1-carboxílico;

- Éster metílico de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- Éster metílico de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- 5 Éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- Éster metílico de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;
- 10 Éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;
- Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;
- 15 Ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- Ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- 20 Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;
- Ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;
- 25 Cloruro de 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carbonilo; o
- Cloruro de 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonilo.
39. Un compuesto de acuerdo a la cláusula 35 en la que el mismo es ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico.
- 30
40. Un compuesto de acuerdo a la cláusula 35 en la que el mismo es ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico.
41. Un compuesto de acuerdo a la cláusula 35 en la que el mismo es ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico
- 35 .
42. Un compuesto de acuerdo a la cláusula 35 en la que el mismo es ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico.
43. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo a la cláusulas 1-5 o 11, que comprende modificar sintéticamente un compuesto de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 35-42.
- 40 44. El proceso de la cláusula 43 en la que un compuesto de acuerdo a cualquiera de las cláusulas 34-41 se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula

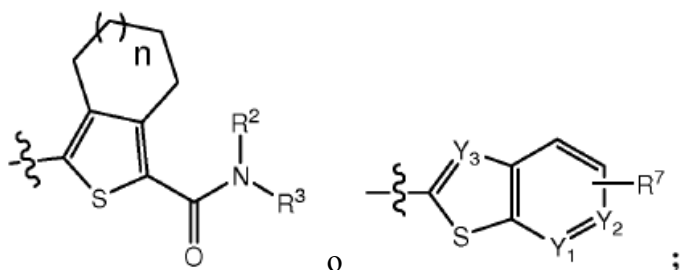


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal del mismo, de fórmula I



5 en la que A es

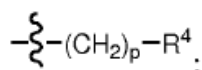


n es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es tienilo o fenilo, dicho tienilo o fenilo sustituido con 2 o 3 de los átomos de halo iguales o diferentes;

R<sup>2</sup> es en cada aparición independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

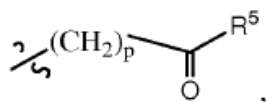
10 R<sup>3</sup> es



p es en cada aparición independientemente 0 o 1;

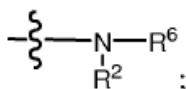
R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; cicloheteroalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; fenilo, tienilo, piridinilo, o

15

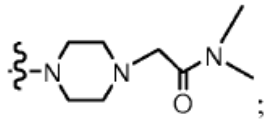


en la que uno de los carbonos en dichos cicloalquilo, independientemente, o cicloheteroalquilo puede formar un grupo carbonilo, y en la que dicho fenilo, tienilo, o piridinilo está opcionalmente sustituido con halo o un grupo carbonilo;

20 R<sup>5</sup> es hidroxilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o

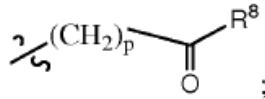


R<sup>6</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o alquinitio C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se combinan para formar, con el nitrógeno al que están unidos,



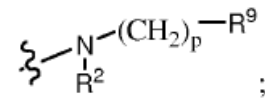
Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, e Y<sub>3</sub> son carbono o nitrógeno siendo a lo sumo solamente uno de Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, e Y<sub>3</sub> nitrógeno, y cuando Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, o Y<sub>3</sub> es un carbono, cada uno puede estar sustituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, halo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o

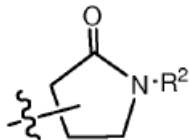


5

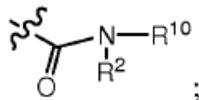
R<sup>8</sup> es hidroxilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o



R<sup>9</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>,



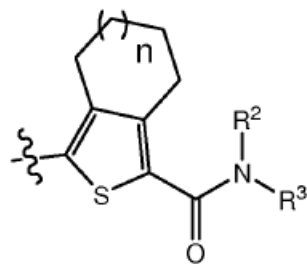
o



10 y

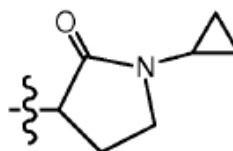
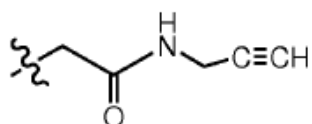
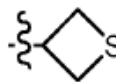
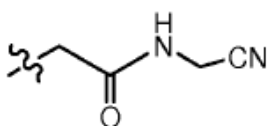
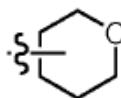
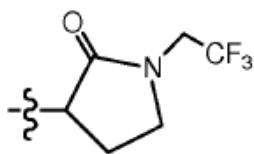
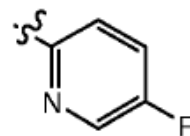
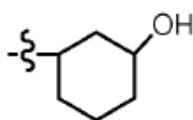
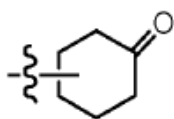
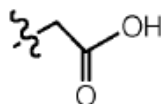
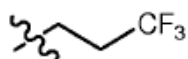
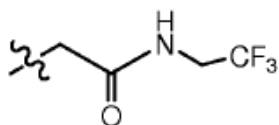
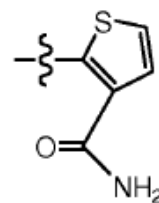
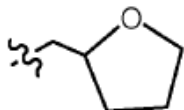
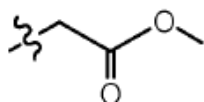
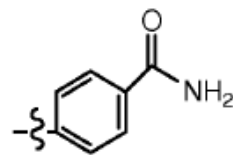
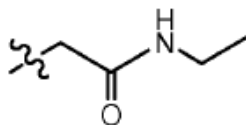
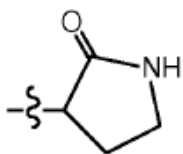
R<sup>10</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que A es

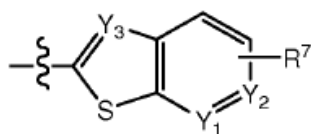


y en la que R<sup>2</sup> es hidrógeno, y n es 1.

15 3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal del mismo, en el que R<sup>3</sup> es

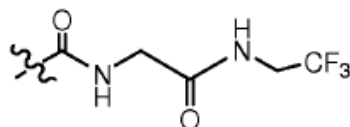
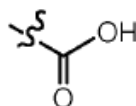
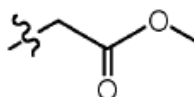


4. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal del mismo, en el que A es

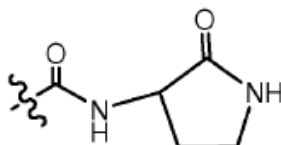


y en el que Y<sub>1</sub> es nitrógeno.

5. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, o una sal del mismo, en el que R<sup>7</sup> es



o



5

6. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal del mismo siendo

3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;

10 N,N-dimetil-2-(4-{3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil}-piperazin-1-il)-acetamida;

Éster metílico de ácido ({3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil}-amino)-acético;

Éster metílico de ácido ({3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil}-amino)-acético;

15 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;

3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3-oxociclohexil)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;

20 [2-oxo-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirrolidin-3-il]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;

- N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 5 N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 10 N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 15 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 20 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 25 N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 30 N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 35 N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 40 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(etilamino)-2-oxoetil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 45 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-(metiltio)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-c



- arboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofen  
o-1-carboxamida;
- 5 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(3-hidroxiciclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno  
-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno  
-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]ti  
ofeno-1-carboxamida;
- 10 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tietan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidroben-  
zo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]ti  
ofeno-1-carboxamida;
- 15 N-(1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrob  
enzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-3-(5-(3,4,5-triclorotiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxa-  
zol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisox-  
azol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [c]tiofeno-1-carboxamida;
- 20 N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo  
[c] tiofeno-1-carboxamida;
- N-(1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,4,5-triclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidro  
benzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 25 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-oxociclohexil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]ti  
ofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-4,5  
,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4,5,6,7-tetrahidrob  
enzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 30 N-(1-ciclopropil-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxa-  
zol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(4-oxociclohexil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-  
1-carboxamida;
- 35 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-3-il)-5,6-dihidro-  
4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-((R)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[  
c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-((S)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[  
c]tiofeno-1-carboxamida;
- 40 N-(4-carbamoilfenil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-  
1-carboxamida;
- (3-carbamoil-tiofen-2-il)-amida de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5- dihidro-isoxazol  
-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- 45 Ácido 2-(3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c] tiofeno-1-  
carboxamido)acético;
- Ácido ((3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-  
1-carbonil)-amino)-acético;

- N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 5 N-(2-(cianometilamino)-2-oxoetil)-3-(5-(3,4,5-triclorotiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno-1-carboxamida;
- (S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 10 [(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;
- [(2-fluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;
- [(2-fluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida de ácido (S)-3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;
- 15 3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- (S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida;
- 3-(4-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 20 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-c]piridina;
- 5-Bromo-2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina;
- 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina;
- 3-(benzo[b]tiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 25 5-(3,5-diclorofenil)-3-(3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 5-(3,5-diclorofenil)-3-(5-metilbenzo[b]tiofen-2-il)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 3-(5-clorobenzo[b]tiofen-2-il)-5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol;
- 2-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxilato de metilo;
- Ácido 2-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-tieno[2,3-b]piridina-5-carboxílico;
- 30 2-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida; o
- 2-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-((R)-2-oxopirrolidin-3-il)tieno[2,3-b]piridina-5-carboxamida.
- 35 7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal del mismo, siendo [(2,2-difluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida) de ácido (S)-3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico.
8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, o una sal del mismo, siendo (S)-3-(5-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-N-(2-oxo-2-(prop-2-inilamino)etil)-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxamida.
- 40 9. Un compuesto que es
- (1,1-dioxo-tietan-3-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- (1,1-dioxo-hexahidro-116-tiopiran-4-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

(1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-amida de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

(1,1-dioxo-tietan-3-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

5 (1,1-dioxo-hexahidro-tiopiran-4-il)-amida de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

o una sal del mismo.

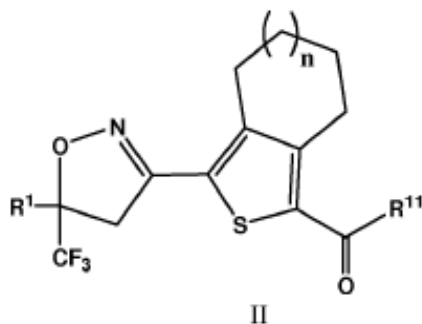
10. Una formulación que comprende un compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y uno o más vehículos aceptables.

10

11. Un compuesto, o una sal del mismo, de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el control de una infestación de parásitos en o sobre un animal.

12. El compuesto, o una sal del mismo, para su uso de acuerdo a la reivindicación 11, en el que dicho animal es un perro o gato, y dicho parásito es una garrapata.

15 13. Un compuesto, o una sal del mismo, de la fórmula II



en la que n es 0 o 1;

R<sup>1</sup> es tienilo o fenilo, dicho tienilo o fenilo sustituido con 2 o 3 de los átomos de halo iguales o diferentes; y

R<sup>11</sup> es hidroxilo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o un átomo de halo.

20 14. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 13 en el que el mismo es

éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;

25 Éster metílico de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

Éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

30 éster metílico de ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;

Éster metílico de ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;

ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

35 ácido 3-[5-(3,5-dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[c]tiofeno-1-carboxílico;

Ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[c]tiofeno  
-1-carboxílico;

Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-  
benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;

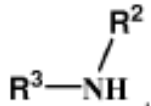
5 Ácido 3-[5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta  
[c]tiofeno-1-carboxílico;

Ácido 3-[5-(3,4,5-tricloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta  
[c]tiofeno-1-carboxílico;

10 Cloruro de 3-(5-(3,5-diclorofenil)-5-(trifluorometil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[c]tiofeno  
-1-carbonilo; o

Cloruro de 3-[5-(3,4,5-tricloro-tiofen-2-il)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-benzo  
[c]tiofeno-1-carbonilo.

15. Un procedimiento de preparación de un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, que comprende hacer  
reaccionar un compuesto de acuerdo a la reivindicación 13 o 14 con un compuesto de la fórmula



15