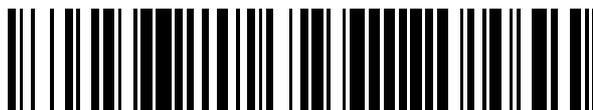


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 517**

51 Int. Cl.:

<b>A01N 43/80</b>	(2006.01) <b>A01P 7/00</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/56</b>	(2006.01) <b>A01P 7/04</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/647</b>	(2006.01) <b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/713</b>	(2006.01) <b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/76</b>	(2006.01) <b>C07D 413/14</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/78</b>	(2006.01) <b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/824</b>	(2006.01) <b>A01N 43/82</b>	(2006.01)
<b>A01N 43/836</b>	(2006.01) <b>A01N 55/00</b>	(2006.01)
<b>A01N 47/02</b>	(2006.01)	
<b>A01N 47/06</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2014 PCT/JP2014/052175**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14119696**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2014 E 14745388 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 2952096**

54 Título: **Compuesto de amida, un agente de control de plagas de artrópodos y un método para controlar las plagas de artrópodos**

30 Prioridad:

**30.01.2013 JP 2013015196**  
**25.02.2013 JP 2013034250**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.05.2018**

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED**  
**(100.0%)**  
**27-1 Shinkawa 2-chome Chuo-ku**  
**Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**MITSUDERA, HIROMASA;**  
**AWASAGUCHI, KENICHIRO;**  
**AWANO, TOMOTSUGU y**  
**UJIHARA, KAZUYA**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 670 517 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuesto de amida, un agente de control de plagas de artrópodos y un método para controlar las plagas de artrópodos

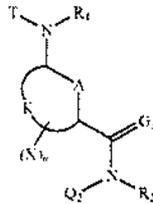
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de amida, un agente de control de plagas de artrópodos y un método para controlar una plaga de artrópodos usando el compuesto de amida.

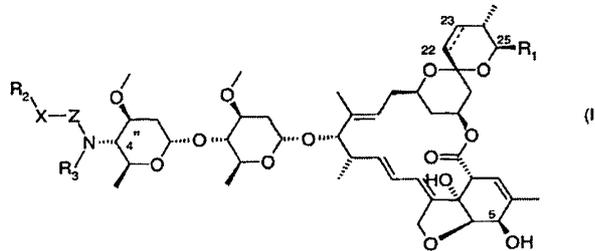
10 **Antecedentes de la técnica**

Convencionalmente, se han desarrollado muchos agentes de control de plagas de artrópodos para controlar las plagas de artrópodos y poner en práctica su uso.

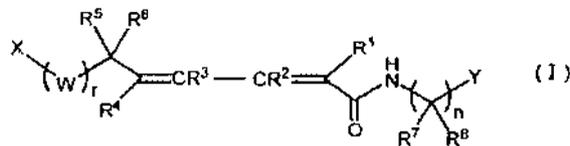
15 El documento US 2011/136878 se refiere a un compuesto de amida representado por la Fórmula (1) y a un agente de control de plagas que comprende el derivado de amida:



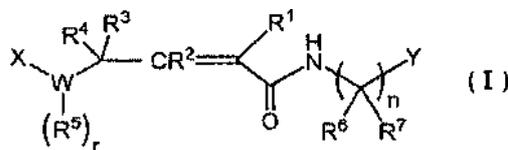
20 El documento WO 03/095468 se refiere a un compuesto de Fórmula (I) y a una composición de pesticida que comprende este compuesto como un principio activo:



25 El documento WO 2013/047904 se refiere a un compuesto de amida representado por la Fórmula (I) y a un agente para controlar artrópodos nocivos que comprende el compuesto de amida:



30 El documento EP 2 813 493 se refiere a un compuesto de amida representado por la fórmula (I) y a un agente de control de plagas que comprende el compuesto de amida:



35

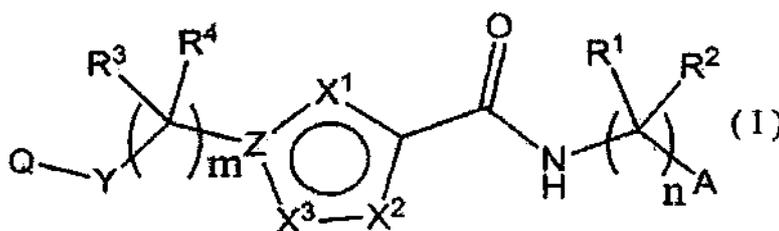
**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un compuesto de amino representado por la fórmula (I-s) y un método para el control de plagas de artrópodos usándolo.

La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones. En el presente documento se desvelan los siguientes artículos [1] a [62]:

[1]

Un método para el control de plagas de artrópodos que comprende aplicar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que,

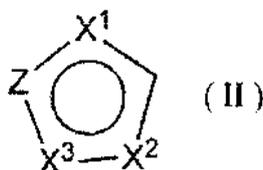
A representa un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene, como componente o componentes formadores de anillo, uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y -S(O)<sub>t</sub>-, y el anillo heterocíclico saturado puede tener de uno a tres átomos o grupos seleccionados entre el grupo D,

t representa 0, 1 o 2,

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno o un átomo de hidrógeno,

n representa 0, 1 o 2, y

la fórmula (II):



representa un anillo aromático de 5 miembros,

Z representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono,

cuando Z representa un átomo de nitrógeno, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno, CR<sup>5</sup>, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR<sup>6</sup>, y al menos uno de los X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR<sup>6</sup>,

cuando Z representa un átomo de carbono, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno, CR<sup>5</sup>, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR<sup>6</sup>, al menos dos de los X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR<sup>6</sup>, y al menos uno de los X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es un átomo de nitrógeno o NR<sup>6</sup>,

los R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxycarbonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo hidrocarburo de C1 a C3 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OR<sup>7</sup> y átomos de halógeno, o un átomo de hidrógeno,

R<sup>6</sup> representa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, R<sup>7</sup> representa -C(=S)SR<sup>8</sup> o un átomo de hidrógeno, R<sup>8</sup> representa un grupo hidrocarburo de C1 a C3 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B o un átomo de hidrógeno,

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>-,

cuando Y es un enlace sencillo, m representa 0,

cuando Y es un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>-, m representa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7,

cuando Y es un enlace sencillo, Q representa un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F, o un grupo hidrocarburo de cadena de C3 a C8, cuando Y es un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>-, Q representa un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G, o un grupo seleccionado entre el

grupo A, y

u representa 0, 1 o 2,

Grupo A: Un grupo que consiste en grupos cicloalquilo de C3 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos fenilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos naftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzofuranilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, y grupos benzotienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B,

Grupo B: Un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más grupos benciloxi, grupos alcoxi de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquiltio de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcocarbonilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos vinilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo E, grupos etinilo que tienen opcionalmente un átomo o un grupo seleccionados entre el grupo E, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, grupo  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ , un grupo metoximetilo, y átomos de halógeno,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno o un átomo de hidrógeno,

Grupo D: Un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxi de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno y átomos de halógeno,

Grupo E: Un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno y átomos de halógeno,

Grupo F: Un grupo que consiste en grupos cicloalquilo de C3 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos fenilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos naftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzofuranilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzotienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,3-benzodioxolanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,4-benzodioxanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B; átomos de halógeno, grupo alcocarbonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ,

Grupo G: Un grupo que consiste en grupos cicloalquilo de C3 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos fenilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos fenoxi que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos naftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzofuranilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzotienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,3-benzodioxolanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,4-benzodioxanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, átomos de halógeno, grupo alcocarbonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo  $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ , a una plaga de artrópodos o un área infestada de una plaga de artrópodos.

[2]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con el apartado [1], en el que los R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y son un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes, y son un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,

Y es un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>-,  
 cuando Y es un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>-, m es 0, 1, 2, 3 o 4, y cuando Y es un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>-, Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F o un grupo seleccionado entre el grupo A, y  
 el grupo B es un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxi de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquiltio de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfinilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxycarbonilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos vinilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo E, grupos etinilo que tienen opcionalmente un átomo o un grupo seleccionados entre el grupo E, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, grupo -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, un grupo metoximetilo, y átomos de halógeno.

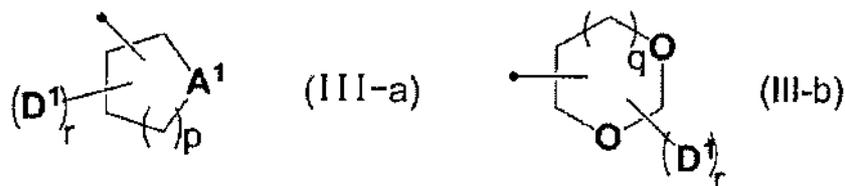
[3]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con el apartado [1], en el que los R<sup>5</sup> son iguales o diferentes y son un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,

m es de 0 a 2,  
 Q es un grupo seleccionado entre el grupo A o un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo seleccionado entre el grupo A,  
 Y es -CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-, -CR<sup>9</sup>=CR<sup>9</sup>-, un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>-,  
 R<sup>8</sup> representa un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, o R<sup>3</sup> y R<sup>8</sup> forman -(CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>v</sub>-, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre juntos,  
 R<sup>9</sup> es un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,  
 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son iguales o diferentes y son un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,  
 v es 1, 2, 3 o 4, y  
 el grupo B es un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxi de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquiltio de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfinilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxycarbonilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos vinilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo E, grupos etinilo que tienen opcionalmente un átomo o grupos seleccionado entre el grupo E, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, y átomos de halógeno.

[4]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [3], en el que A es un grupo representado por la siguiente fórmula (III-a) o (III-b):

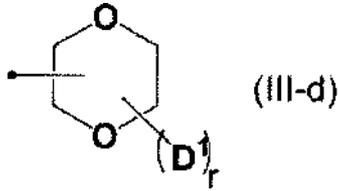


en el que A<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, D<sup>1</sup> representa un átomo o grupos seleccionado entre el grupo D, r representa 0 o 1, p representa 0, 1 o 2, y q representa 0 o 1.

[5]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [3], en el que en la fórmula (I), A es un grupo representado por la siguiente fórmula (III-d):

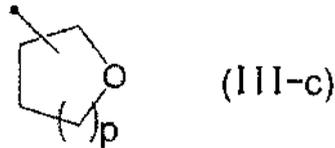
5



en el que D<sup>1</sup> representa un átomo o grupos seleccionado entre el grupo D y r representa 0 o 1.

10 [6]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [3], en el que A es un grupo representado por la siguiente fórmula (III-c):



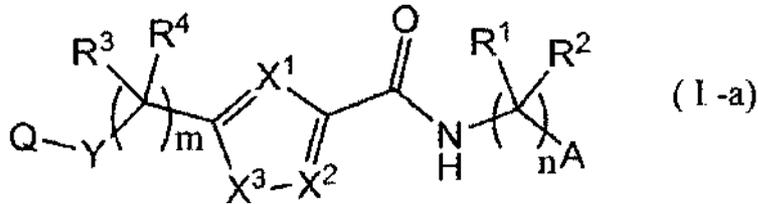
15

en el que p representa 0, 1 o 2.

[7]

20

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-a):



25

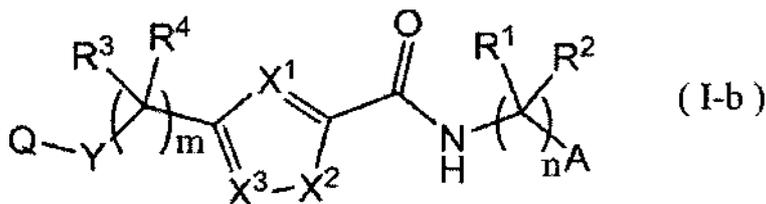
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1], X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o CR<sup>5</sup>, de uno a dos de X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> representan un átomo de nitrógeno, X<sup>3</sup> representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR<sup>6</sup>, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

30

[8]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-b):

35



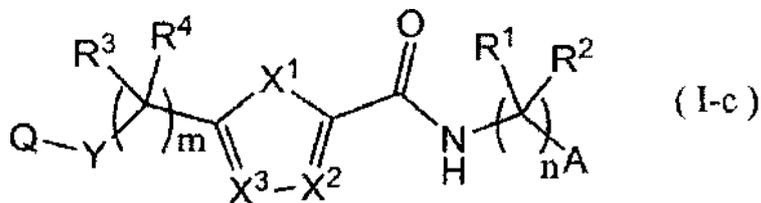
40

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1], X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o CR<sup>5</sup>, de uno a dos de X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> representan un átomo de nitrógeno, X<sup>2</sup> representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR<sup>6</sup>, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

[9]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-c):

5



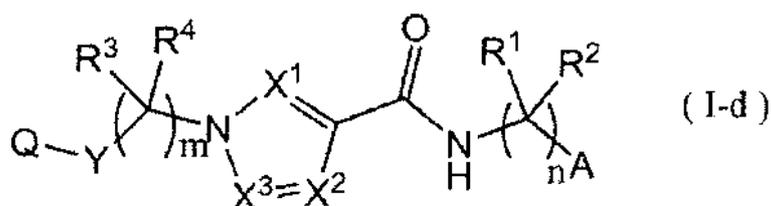
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^2$  y  $X^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , de uno a dos de  $X^2$  y  $X^3$  representan un átomo de nitrógeno,  $X^1$  representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o  $NR^6$ , y  $R^5$  y  $R^6$  tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

10

[10]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-d):

15



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , de uno a tres de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$

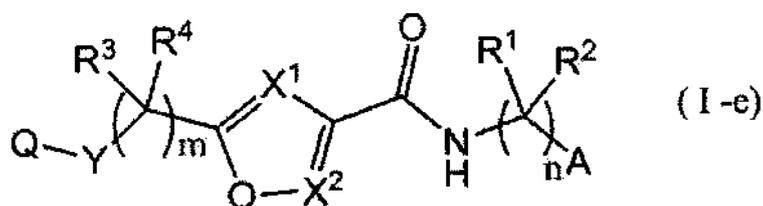
20

representan un átomo de nitrógeno, y  $R^5$  tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

25 [11]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-e):

30



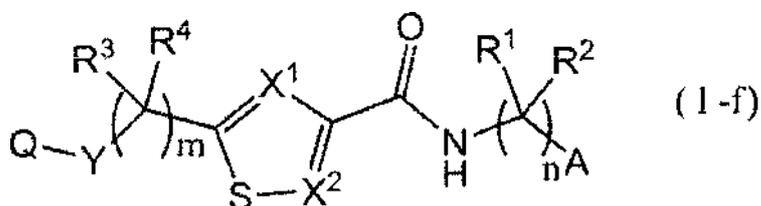
en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^1$  y  $X^2$  son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , de uno a dos de  $X^1$  y  $X^2$  representan un átomo de nitrógeno, y  $R^5$  tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

35

[12]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-f):

40

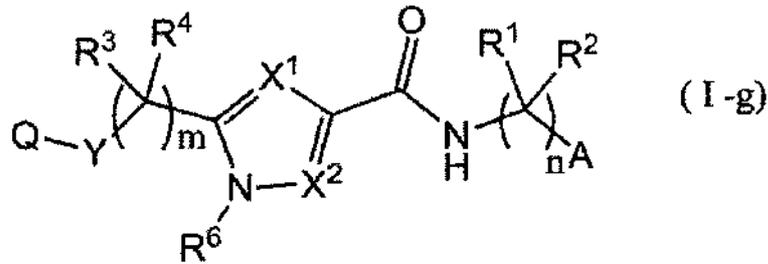


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^1$  y  $X^2$  son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , de uno a dos de  $X^1$  y  $X^2$  representan un átomo de nitrógeno, y  $R^5$  tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

5  
[13]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-g):

10

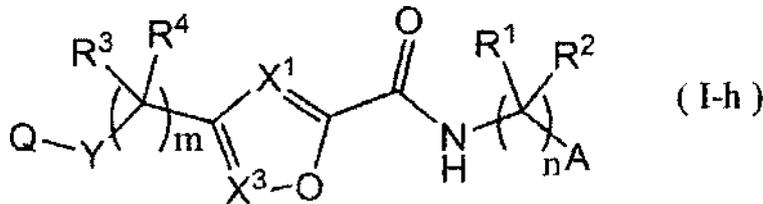


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^1$  y  $X^2$  son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , de uno a dos de  $X^1$  y  $X^2$  representan un átomo de nitrógeno, y  $R^5$  y  $R^6$  tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

15  
[14]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-h):

20

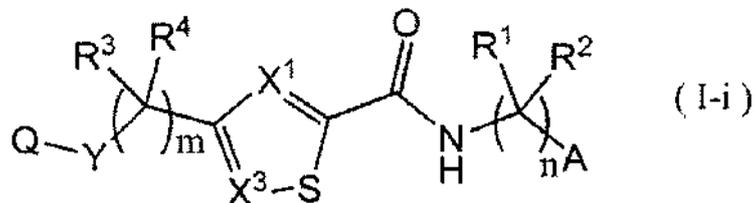


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^1$  y  $X^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , de uno a dos de  $X^1$  y  $X^3$  representan un átomo de nitrógeno, y  $R^5$  tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

25  
[15]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-i):

30

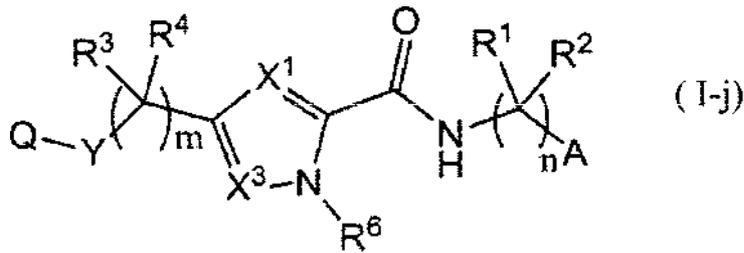


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^1$  y  $X^3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , de uno a dos de  $X^1$  y  $X^3$  representan un átomo de nitrógeno, y  $R^5$  tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

35  
[16]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-j):

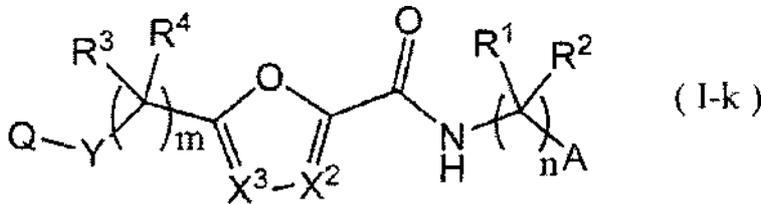
40



5 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1], X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o CR<sup>3</sup>, de uno a dos de X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> representan un átomo de nitrógeno, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el mismo significado que se define en el apartado [1]

[17]

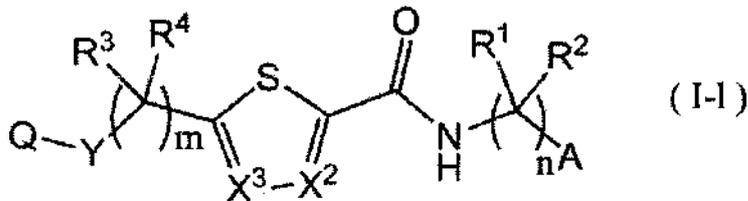
10 El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-k):



15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1], X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o CR<sup>5</sup>, de uno a dos de X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan un átomo de nitrógeno, y R<sup>5</sup> tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

[18]

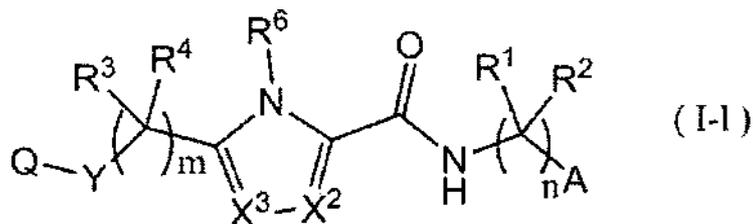
20 El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-l):



25 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1], X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o CR<sup>5</sup>, de uno a dos de X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan un átomo de nitrógeno, y R<sup>5</sup> tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

[19]

30 El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-m):

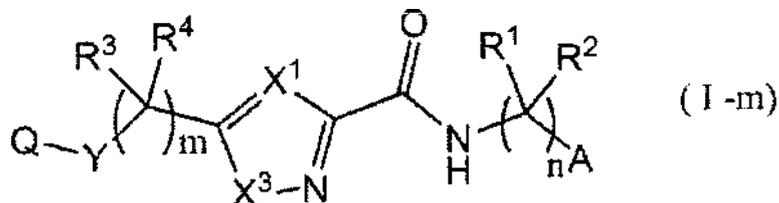


35 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1], X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son iguales o diferentes y representan un átomo de nitrógeno o CR<sup>5</sup>, de uno a dos de X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan un átomo de nitrógeno, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

[20]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-m):

5



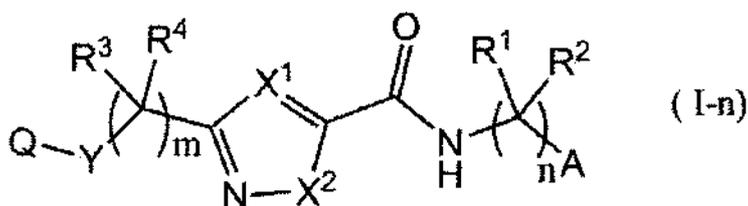
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1], X<sup>1</sup> representa un átomo de nitrógeno o CR<sup>5</sup>, X<sup>3</sup> representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR<sup>6</sup>, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

10

[21]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-n):

15



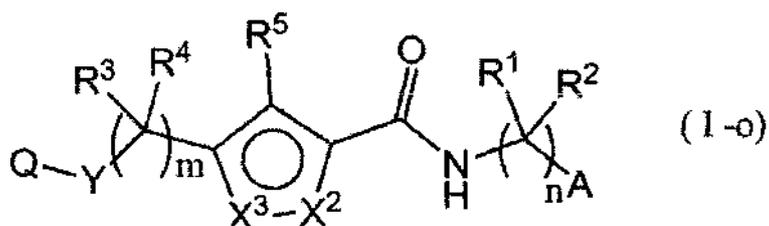
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1], X<sup>1</sup> representa un átomo de nitrógeno o CR<sup>5</sup>, X<sup>2</sup> representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR<sup>6</sup>, y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

20

[22]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-o):

25



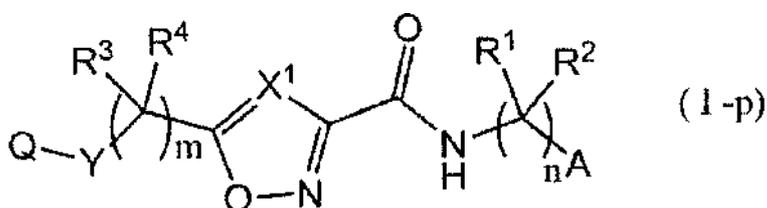
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1], uno de X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> es un átomo de nitrógeno, el otro representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR<sup>6</sup>, y R<sup>6</sup> tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

30

[23]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-p):

35

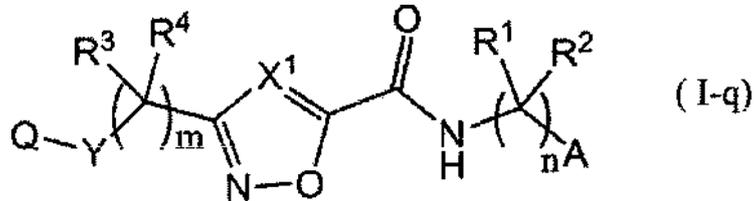


40

en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^1$  representa un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , y  $R^5$  tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

[24]

5 El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-q):



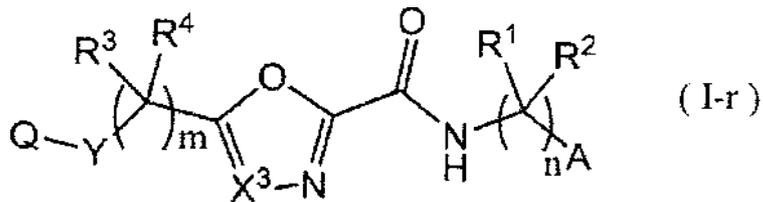
10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^1$  representa un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , y  $R^5$  tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

[25]

15 El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con el apartado [24], en el que  $X^1$  es  $CR^5$ .

[26]

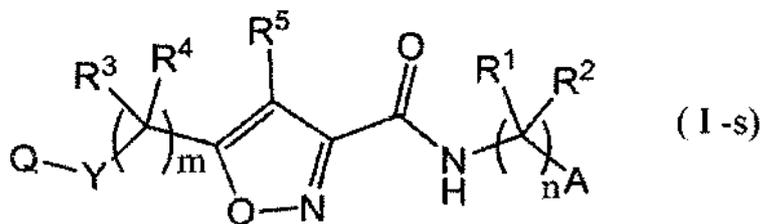
20 El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-r):



25 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],  $X^3$  representa un átomo de nitrógeno o  $CR^5$ , y  $R^5$  tiene el mismo significado que se define en el apartado [1].

[27]

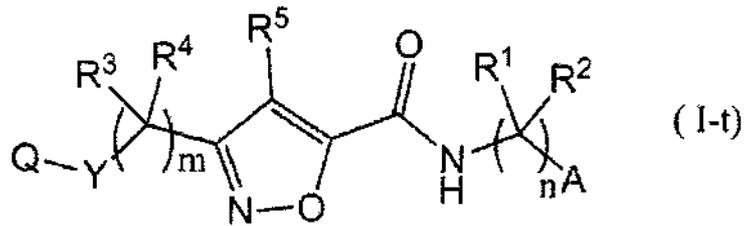
30 El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-s):



35 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

[28]

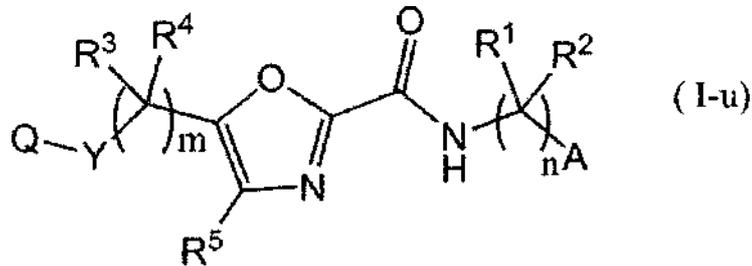
40 El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-t):



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

5 [29]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-u):



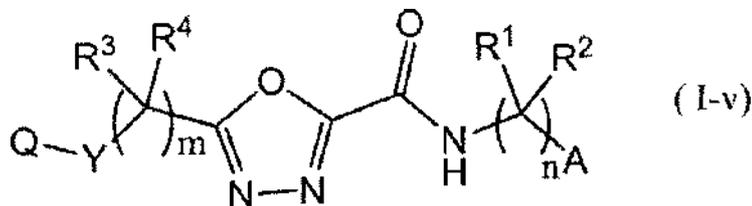
10

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

[30]

15

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [6], representado por la fórmula (I-v):



20

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Q, Y, m y n tienen el mismo significado que se define en el apartado [1].

[31]

25 El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [30], en el que n es 1.

[32]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [31], en el que m es 1.

30

[33]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [32], en el que Y es un átomo de oxígeno.

35

[34]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [3] a [32], en el que Y es -CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-.

40

[35]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [3] a [32], en el que Y es -CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>-, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son un átomo de hidrógeno.

[36]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] a [35], en el que Q es un grupo seleccionado entre el grupo A.

5

[37]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [2] a [35], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8.

10

[38]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con el apartado [1], [2] y [4] a [30], en el que Y es un enlace sencillo.

15

[39]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [3] a [35], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene un grupo seleccionado entre el grupo A.

20

[40]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [3] a [35], en el que Q es un grupo metilo que tiene un grupo seleccionado entre el grupo A.

25

[41]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con el apartado [1], [2] y [4] a [35], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C3 a C8.

30

[42]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [2] a [35], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F.

35

[43]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1] y [4] a [35], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G.

40

[44]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [1], [2] y [4] a [35], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F.

45

[45]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con el apartado [1], [2] y [4] a [35], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene un grupo seleccionado entre el grupo F.

50

[46]

El método para controlar plagas de artrópodos de acuerdo con los apartados [2] a [35], en el que Q es un grupo metilo que tiene un grupo seleccionado entre el grupo F.

55

[47]

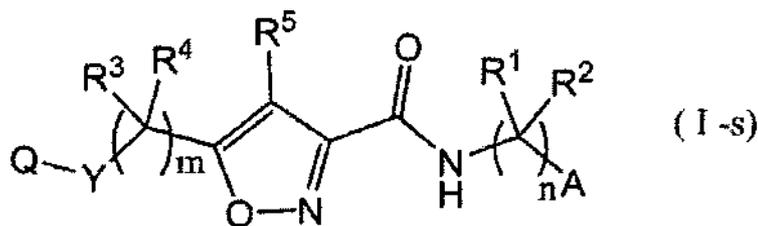
Un agente de control de plagas de artrópodos que comprende un compuesto de amida representado por la fórmula (I) usado en uno cualquiera de los apartados [1] a [46], y un vehículo inerte.

60

[48]

Un compuesto de amida representado por la fórmula (I-s):

65



en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, y, m, n, t, u, el grupo A, el grupo B, el grupo D, el grupo E, el grupo F y el grupo G tienen el mismo significado que se define en el apartado [1],

5 cuando Y es un enlace sencillo, Q representa un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F,

10 cuando Y es un átomo de oxígeno y m es 0, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, o cuando Y es -S(O)<sub>u</sub>, Q representa un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G, o un grupo seleccionado entre el grupo A, y

cuando Y es un átomo de oxígeno y m es 1, Q representa un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G, o un grupo seleccionado entre el grupo H,

15 Grupo H: Un grupo que consiste en grupos cicloalquilo de C3 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzofuranilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, y

20 grupos benzotienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B.

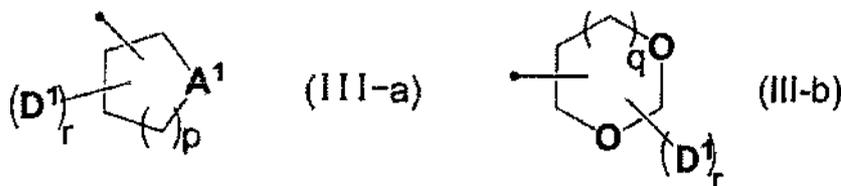
[49]

25 El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48], en el que R<sup>5</sup> es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo o un átomo de hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes, y son un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno, cuando Y es un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>, m es 0, 1, 2, 3 o 4, y cuando Y es un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>, Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F, y el grupo B es un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxi de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquiltio de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfinilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcocarbonilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos vinilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo E, grupos etinilo que

35 tienen opcionalmente un átomo o grupos seleccionados entre el grupo E, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, grupo -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, un grupo metoximetilo, y átomos de halógeno.

[50]

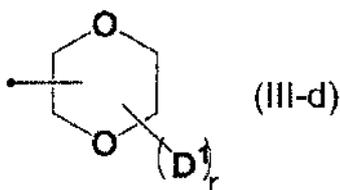
40 El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] o [49], en el que A es un grupo representado por la siguiente fórmula (III-a) o (III-b):



45 en el que A<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, D<sup>1</sup> representa un átomo o grupos seleccionado entre el grupo D, r representa 0 o 1, p representa 0, 1 o 2, y q representa 0 o 1.

[51]

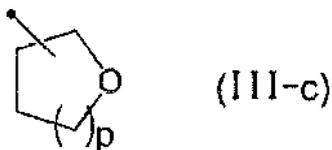
50 El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] o [49], en el que A es un grupo representado por la siguiente fórmula (III-d):



en el que D<sup>1</sup> representa un átomo o grupos seleccionado entre el grupo D y r representa 0 o 1.

5 [52]

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] o [49], en el que A es un grupo representado por la siguiente fórmula (III-c):



10

en el que p representa 0, 1 o 2.

[53]

15

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [52], en el que n es 1.

[54]

20

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [53], en el que m es 1.

[55]

25

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [54], en el que Y es un átomo de oxígeno.

[56]

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [54], en el que Y es un enlace sencillo.

30

[57]

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [56], en el que Q es un grupo seleccionado entre el grupo A.

35

[58]

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [58], en el que Q es un grupo seleccionado entre el grupo H.

40

[59]

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [55], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G.

45

[60]

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [54] y [56], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F.

50

[61]

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [56], en el que Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene un grupo seleccionado entre el grupo F.

55

[62]

El compuesto de amida de acuerdo con el apartado [48] a [56], en el que Q es un grupo metilo que tiene un grupo seleccionado entre el grupo F.

5

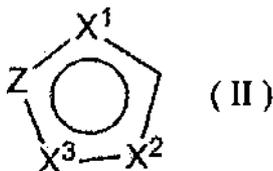
### Modo para llevar a cabo la invención

En la presente invención, los ejemplos del "un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene, como componente o componentes formadores de anillo, uno o más átomos o grupos que se seleccionan entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y -S(O)<sub>n</sub>-(en el presente documento, el anillo heterocíclico saturado puede tener de uno a tres átomos o grupos seleccionados entre el grupo D.)" incluyen anillos heterocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen, como componente o componentes formadores de anillo, uno o más átomos de oxígeno y que tiene opcionalmente de uno a tres átomos o grupos seleccionados entre el grupo D, tales como un grupo oxetan-2-ilo, un grupo oxetan-3-ilo, un grupo tetrahydrofurano-2-ilo, un grupo tetrahydrofurano-3-ilo, un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo, un grupo 1,3-dioxolan-4-ilo, un grupo tetrahydropiran-2-ilo, un grupo tetrahydropiran-3-ilo, un grupo tetrahydropiran-4-ilo, un grupo 1,3-dioxan-4-ilo, un grupo 1,3-dioxan-5-ilo, un grupo 1,4-dioxan-2-ilo, un grupo oxepan-2-ilo, un grupo oxepan-3-ilo, un grupo oxepan-4-ilo, un grupo 1,3-dioxepan-4-ilo, un grupo 1,3-dioxepan-5-ilo, un grupo 1,4-dioxepan-2-ilo, un grupo 1,4-dioxepan-5-ilo y un grupo 1,4-dioxepan-6-ilo; anillos heterocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen, como componente o componentes formadores de anillo, uno o más átomos de azufre y que tiene opcionalmente de uno a tres átomos o grupos seleccionados entre el grupo D, tal como un grupo tietan-2-ilo, un grupo tietan-3-ilo, un grupo tetrahydrotiofen-2-ilo, un grupo tetrahydrotiofen-3-ilo, un grupo 1,3-ditiolan-4-ilo, un grupo tetrahydrotiopiran-2-ilo, un grupo tetrahydrotiopiran-3-ilo, un grupo tetrahydrotiopiran-4-ilo, un grupo 1,3-ditian-4-ilo, un grupo 1,3-ditian-5-ilo, un grupo 1,4-ditian-2-ilo, un grupo tiepan-2-ilo, un grupo tiepan-3-ilo, un grupo tiepan-4-ilo, un grupo 1,3-ditiepan-4-ilo, un grupo 1,3-ditiepan-5-ilo, un grupo 1,4-ditiepan-2-ilo, un grupo 1,4-ditiepan-5-ilo y un grupo 1,4-ditiepan-6-ilo; anillos heterocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen, como componente o componentes formadores de anillo, uno o más -SO- y que tiene opcionalmente de uno a tres átomos o grupos seleccionados entre el grupo D, tales como un grupo 1-oxo-tietan-2-ilo, un grupo 1-oxo-tietan-3-ilo, un grupo 1-oxo-tetrahydrotiofen-2-ilo, un grupo 1-oxo-tetrahydrotiofen-3-ilo, un grupo 1-oxo-tetrahydrotiopiran-2-ilo, un grupo 1-oxo-tetrahydrotiopiran-3-ilo, un grupo 1-oxo-tetrahydrotiopiran-4-ilo, un grupo 1-oxo-tiepan-2-ilo, un grupo 1-oxo-tiepan-3-ilo y un grupo 1-oxo-tiepan-4-ilo; anillos heterocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen, como componente o componentes formadores de anillo, uno o más -SO<sub>2</sub> y que tiene opcionalmente de uno a tres átomos o grupos que se seleccionan entre el grupo D, tal como un grupo 1,1-dioxotietan-2-ilo, un grupo 1,1-dioxotietan-3-ilo, un grupo 1,1-dioxotetrahydrotiofen-2-ilo, un grupo 1,1-dioxotetrahydrotiofen-3-ilo, un grupo 1,1-dioxotetrahydrotiopiran-2-ilo, un grupo 1,1-dioxotetrahydrotiopiran-3-ilo, un grupo 1,1-dioxotetrahydrotiopiran-4-ilo, un grupo 1,1-dioxotiepan-2-ilo, un grupo 1,1-dioxotiepan-3-ilo y un grupo 1,1-dioxotiepan-4-ilo; y anillos heterocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen, como componente o componentes formadores de anillo, uno o más átomos de oxígeno y uno o más -S(O)<sub>n</sub>, y que tiene opcionalmente de uno a tres átomos o grupos seleccionados entre el grupo D, tales como un grupo 1,3-oxatietan-2-ilo, un grupo 1,3-oxatiolan-2-ilo, un grupo 1,3-oxatiolan-4-ilo, un grupo 1,3-oxatiolan-5-ilo, un grupo 1,3-oxatian-2-ilo, un grupo 1,3-oxatiolan-4-ilo, un grupo 1,3-oxatiolan-5-ilo, un grupo 1,4-oxatian-2-ilo y un grupo 1,4-oxatian-3-ilo.

El átomo de halógeno en la presente invención incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

El grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno en la presente invención incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo yodometilo, un grupo bromometilo, un grupo clorometilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo bromodifluorometilo, un grupo diclorofluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo.

El círculo en la siguiente fórmula (II):



55

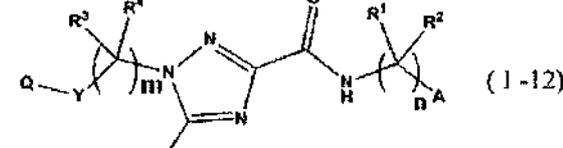
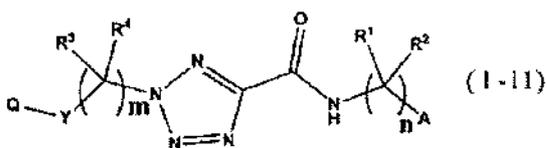
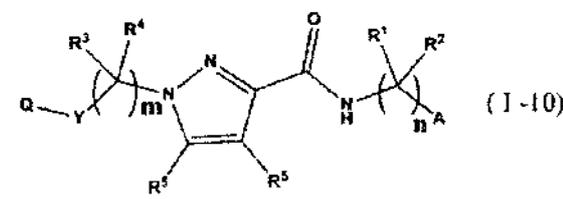
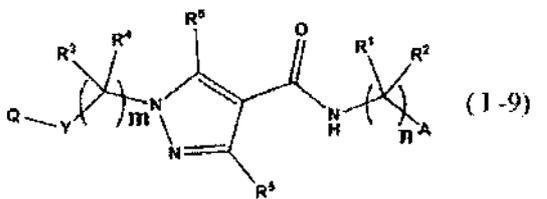
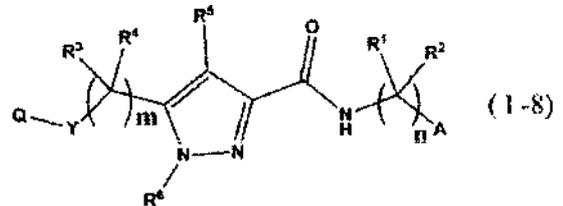
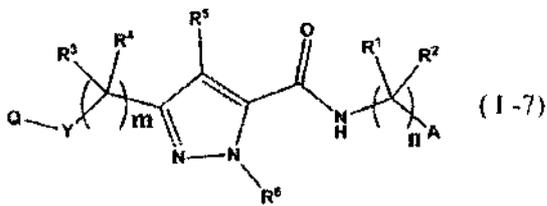
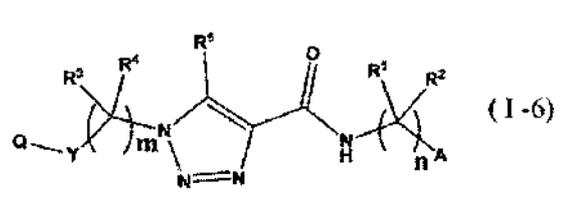
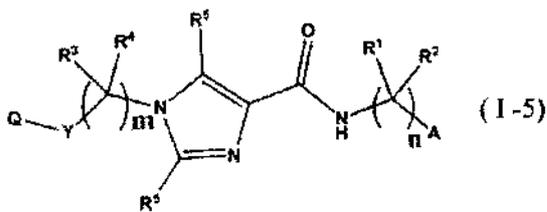
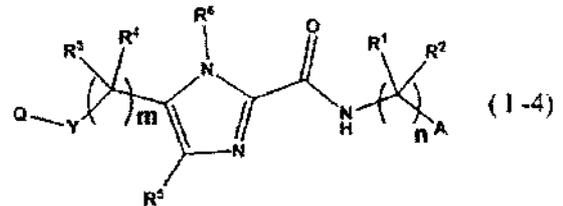
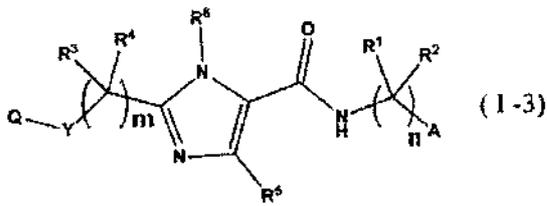
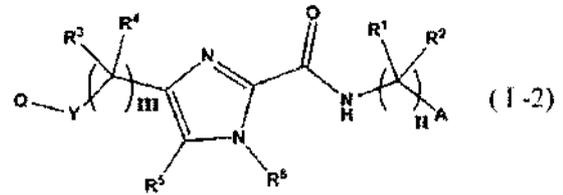
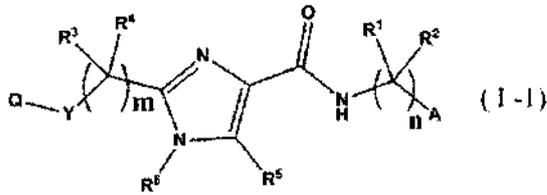
significa que una estructura cíclica tiene aromaticidad.

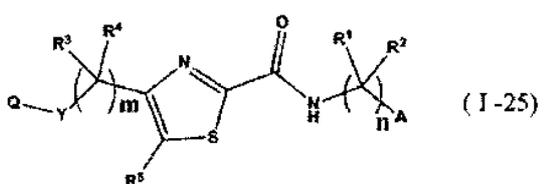
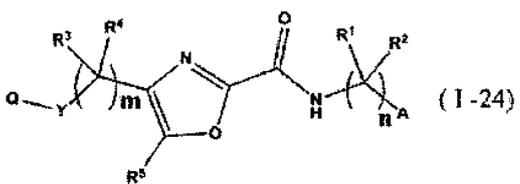
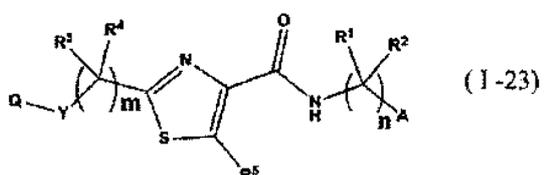
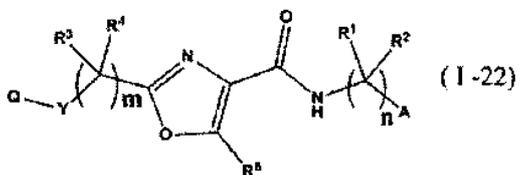
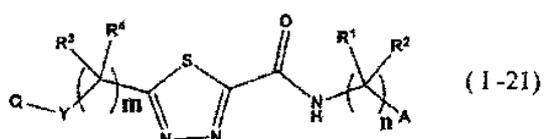
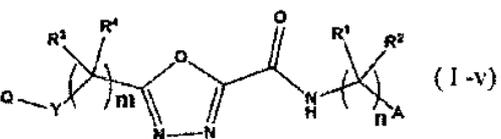
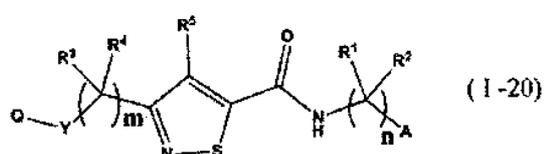
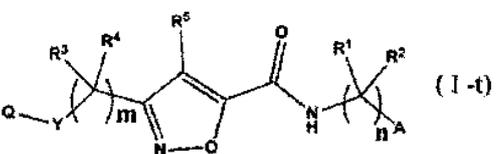
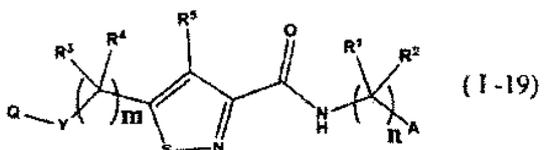
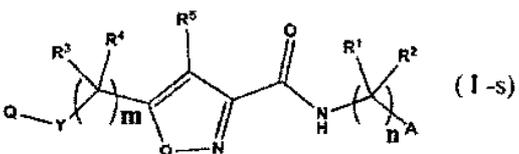
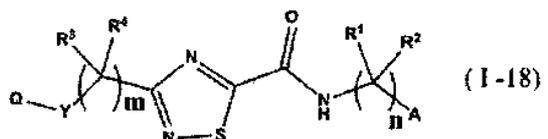
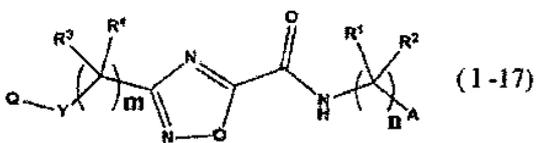
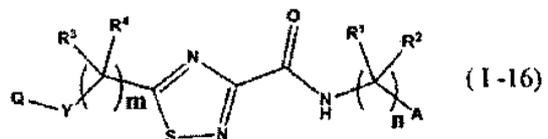
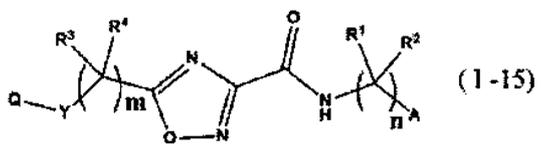
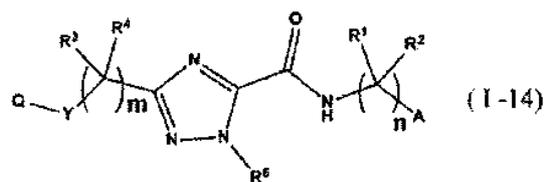
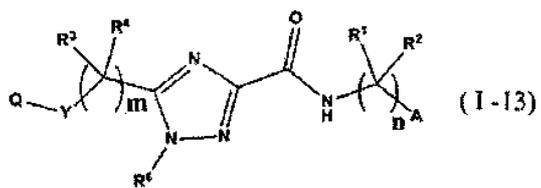
Los ejemplos del anillo aromático de 5 miembros representado por la siguiente fórmula (II) incluyen imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol y tetrazol. Los ejemplos del compuesto que tiene el anillo aromático de 5

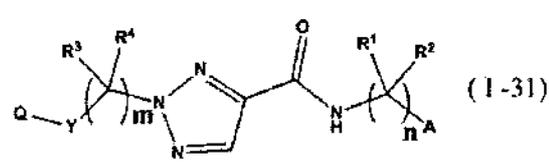
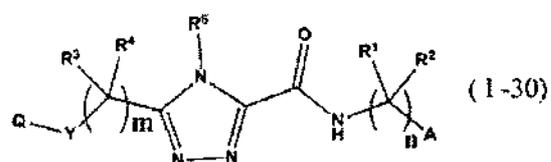
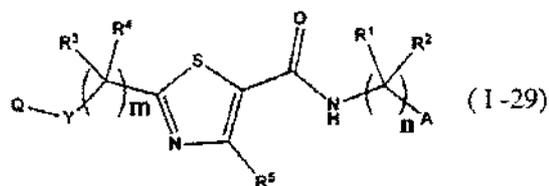
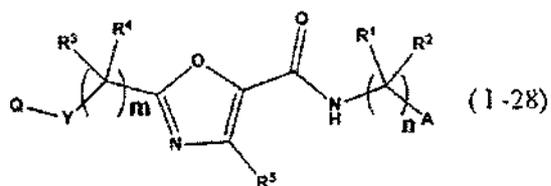
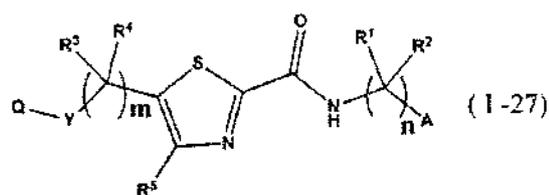
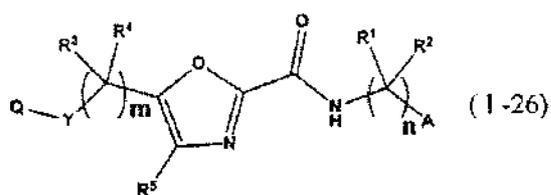
60

miembros incluyen compuestos representados por las siguientes fórmulas (I-s), (I-t), (I-v) y (I-1) a (I-31) (en las que, Y, A, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, m y n tienen el mismo significado que en el apartado [1]).

Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen el anillo aromático de 5 miembros que incluye la fórmula (I-s), en la que los sustituyentes son como se definen en las reivindicaciones.







Los ejemplos del grupo metilo que tiene opcionalmente un átomo de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metilo, un grupo yodometilo, un grupo bromometilo, un grupo clorometilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo bromodifluorometilo, un grupo diclorofluorometilo, un grupo triclorometilo y un grupo trifluorometilo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo de C1 a C3 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre un grupo que consiste en -OR<sup>7</sup> y átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo yodometilo, un grupo bromometilo, un grupo clorometilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo bromodifluorometilo, un grupo diclorofluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 1-fluoro-1-metiletilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 1-cloropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 1-cloro-1-metiletilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 1-bromopropilo, un grupo 2-bromopropilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 1-bromo-1-metiletilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1-hidrox-1-metiletilo, un grupo 1-(S-metilditiocarboniloxi)metilo, un grupo 1-(S-metilditiocarboniloxi)etilo, un grupo 2-(S-metilditiocarboniloxi)etilo, un grupo 1-(S-metilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 2-(S-metilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 3-(S-metilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 1-(S-etilditiocarboniloxi)metilo, un grupo 1-(S-etilditiocarboniloxi)etilo, un grupo 2-(S-etilditiocarboniloxi)etilo, un grupo 1-(S-etilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 2-(S-etilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 3-(S-etilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 1-(S-etilditiocarboniloxi)-1-metiletilo, un grupo 1-(S-propilditiocarboniloxi)metilo, un grupo 1-(S-propilditiocarboniloxi)etilo, un grupo 1-(S-propilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 2-(S-propilditiocarboniloxi)etilo, un grupo 1-(S-propilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 2-(S-propilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 3-(S-propilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 1-(S-propilditiocarboniloxi)-1-metiletilo, un grupo 1-(S-isopropilditiocarboniloxi)metilo, un grupo 1-(S-isopropilditiocarboniloxi)etilo, un grupo 2-(S-isopropilditiocarboniloxi)etilo, un grupo 1-(S-isopropilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 2-(S-isopropilditiocarboniloxi)propilo, un grupo 3-(S-isopropilditiocarboniloxi)propilo y un grupo 1-(S-isopropilditiocarboniloxi)-1-metiletilo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo de C1 a C3 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo yodometilo, un grupo bromometilo, un grupo clorometilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo bromodifluorometilo, un grupo diclorofluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 1-fluoro-1-metiletilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 1-cloropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 1-cloro-1-metiletilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 1-bromopropilo, un grupo 2-bromopropilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 1-bromo-1-metiletilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo.

Los ejemplos del grupo cicloalquilo de C3 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo 1-metilciclopropilo, un grupo 2,2-

diclorociclopropilo, un grupo 2,2-difluorociclopropilo, un grupo ciclopentilo, un grupo 1-metilciclopentilo, un grupo 2-metilciclopentilo, un grupo 3-metilciclopentilo, un grupo 2-clorociclopentilo, un grupo 3-clorociclopentilo, un grupo 2-fluorociclopentilo, un grupo 3-fluorociclopentilo, un grupo 2,2-difluorociclopentilo, un grupo 3,3-difluorociclopentilo, un grupo 2-cianociclopentilo, un grupo 3-cianociclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 1-metilciclohexilo, un grupo 2-metilciclohexilo, un grupo 3-metilciclohexilo, un grupo 4-metilciclohexilo, un grupo 2-clorociclohexilo, un grupo 3-clorociclohexilo, un grupo 4-clorociclohexilo, un grupo 4,4-diclorociclohexilo, un grupo 4,4-difluorociclohexilo, un grupo 4-cianociclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo.

Los ejemplos del grupo indanilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen grupos 1-indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 1-indanilo, un grupo 4-metil-1-indanilo, un grupo 5-metil-1-indanilo, un grupo 4-ciano-1-indanilo, un grupo 5-ciano-1-indanilo, un grupo 4-carboxil-1-indanilo, un grupo 5-carboxil-1-indanilo, un grupo 4-hidroxil-1-indanilo, un grupo 5-hidroxil-1-indanilo, un grupo 4-trifluorometil-1-indanilo, un grupo 5-trifluorometil-1-indanilo, un grupo 4-trifluorometoxi-1-indanilo, un grupo 5-trifluorometoxi-1-indanilo, un grupo 4-trifluorometiltio-1-indanilo, un grupo 5-trifluorometiltio-1-indanilo, un grupo 4-trifluorometanosulfinil-1-indanilo, un grupo 5-trifluorometanosulfinil-1-indanilo, un grupo 4-trifluorometanosulfonil-1-indanilo, un grupo 5-trifluorometanosulfonil-1-indanilo, un grupo 4-fluoro-1-indanilo, un grupo 5-fluoro-1-indanilo, un grupo 4-cloro-1-indanilo, un grupo 5-cloro-1-indanilo, un grupo 4-bromo-1-indanilo y un grupo 5-bromo-1-indanilo; y grupos 2-indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 2-indanilo, un grupo 4-metil-2-indanilo, un grupo 5-metil-2-indanilo, un grupo 6-metil-2-indanilo, un grupo 7-metil-2-indanilo, un grupo 4-ciano-2-indanilo, un grupo 5-ciano-2-indanilo, un grupo 6-ciano-2-indanilo, un grupo 7-ciano-2-indanilo, un grupo 4-carboxil-2-indanilo, un grupo 5-carboxil-2-indanilo, un grupo 6-carboxil-2-indanilo, un grupo 7-carboxil-2-indanilo, un grupo 4-hidroxil-2-indanilo, un grupo 5-hidroxil-2-indanilo, un grupo 6-hidroxil-2-indanilo, un grupo 7-hidroxil-2-indanilo, un grupo 4-trifluorometil-2-indanilo, un grupo 5-trifluorometil-2-indanilo, un grupo 6-trifluorometil-2-indanilo, un grupo 7-trifluorometil-2-indanilo, un grupo 4-trifluorometoxi-2-indanilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-indanilo, un grupo 6-trifluorometoxi-2-indanilo, un grupo 7-trifluorometoxi-2-indanilo, un grupo 4-trifluorometiltio-2-indanilo, un grupo 5-trifluorometiltio-2-indanilo, un grupo 6-trifluorometiltio-2-indanilo, un grupo 7-trifluorometiltio-2-indanilo, un grupo 4-trifluorometanosulfinil-2-indanilo, un grupo 5-trifluorometanosulfinil-2-indanilo, un grupo 6-trifluorometanosulfinil-2-indanilo, un grupo 7-trifluorometanosulfinil-2-indanilo, un grupo 4-trifluorometanosulfonil-2-indanilo, un grupo 5-trifluorometanosulfonil-2-indanilo, un grupo 6-trifluorometanosulfonil-2-indanilo, un grupo 7-trifluorometanosulfonil-2-indanilo, un grupo 4-fluoro-2-indanilo, un grupo 5-fluoro-2-indanilo, un grupo 6-fluoro-2-indanilo, un grupo 7-fluoro-2-indanilo, un grupo 4-cloro-2-indanilo, un grupo 5-cloro-2-indanilo, un grupo 6-cloro-2-indanilo, un grupo 7-cloro-2-indanilo, un grupo 4-bromo-2-indanilo, un grupo 5-bromo-2-indanilo, un grupo 6-bromo-2-indanilo y un grupo 7-bromo-2-indanilo.

Los ejemplos del grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen "grupos 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil) que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B", tales como un grupo 1-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(6-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(8-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(5-carboxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(6-carboxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(7-carboxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(8-carboxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(5-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(6-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(7-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(8-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(5-trifluorometiltio-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(6-trifluorometiltio-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(7-trifluorometiltio-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(8-trifluorometiltio-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(5-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(7-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(8-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(5-trifluorometanosulfinil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(6-trifluorometanosulfinil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(7-trifluorometanosulfinil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(8-trifluorometanosulfinil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(5-trifluorometanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(6-trifluorometanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 1-(7-trifluorometanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) y un grupo 1-(8-trifluorometanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo); y grupos 2-(1,2,3,4-tetrahidronaftilo) que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 2-(5-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(6-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(7-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(8-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(5-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(6-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(8-ciano-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(5-carboxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(6-carboxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(7-carboxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(8-carboxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(5-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(6-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(7-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(8-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(7-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(8-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(5-trifluorometiltio-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(6-trifluorometiltio-1,2,3,4-

5 tetrahidronaftilo), un grupo 2-(7-trifluorometiltio-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(8-trifluorometiltio-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(5-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(6-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(7-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(8-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(5-trifluorometanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(6-trifluorometanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(7-trifluorometanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo), un grupo 2-(8-trifluorometanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo) y un grupo 2-(8-trifluorometanosulfonil-1,2,3,4-tetrahidronaftilo).

10 Los ejemplos del grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen un grupo fenilo, un grupo 2-cianofenilo, un grupo 3-cianofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 2-nitrofenilo, un grupo 3-nitrofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 2-carboxilfenilo, un grupo 3-carboxilfenilo, un grupo 4-carboxilfenilo, un grupo 2-hidroxilfenilo, un grupo 3-hidroxilfenilo, un grupo 4-hidroxilfenilo, un grupo 2-(N-metilcarboamida)fenilo, un grupo 3-(N-metilcarboamida)fenilo, un grupo 4-(N-metilcarboamida)fenilo, un grupo 2-(N,N-dimetilcarboamida)fenilo, un grupo 3-(N,N-dimetilcarboamida)fenilo, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)fenilo, un grupo 2-metilfenilo, un grupo 3-metilfenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 3,4-dimetilfenilo, un grupo 2-etilfenilo, un grupo 3-etilfenilo, un grupo 4-etilfenilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 3,4-ditri-fluorometilfenilo, un grupo 2-metoxifenilo, un grupo 3-metoxifenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 2-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 2-metiltiofenilo, un grupo 3-metiltiofenilo, un grupo 4-metiltiofenilo, un grupo 2-metilsulfonilfenilo, un grupo 3-metilsulfonilfenilo, un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 2-metilsulfonilfenilo, un grupo 3-metilsulfonilfenilo, un grupo 4-metilsulfonilfenilo, un grupo 2-metoxicarbonilfenilo, un grupo 3-metoxicarbonilfenilo, un grupo 4-metoxicarbonilfenilo, un grupo 2-vinilfenilo, un grupo 3-vinilfenilo, un grupo 4-vinilfenilo, un grupo 2-(2',2'-difluorovinil)fenilo, un grupo 3-(2',2'-difluorovinil)fenilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)fenilo, un grupo 2-etinilfenilo, un grupo 3-etinilfenilo, un grupo 4-etinilfenilo, un grupo 2-(2'-fluoroetinil)fenilo, un grupo 3-(2'-fluoroetinil)fenilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)fenilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 3,4-difluorofenilo, un grupo pentafluorofenilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo y un grupo 3,4-diclorofenilo.

Los ejemplos del grupo fenoxi que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen un grupo fenoxi, un grupo 2-cianofenoxi, un grupo 3-cianofenoxi, un grupo 4-cianofenoxi, un grupo 2-nitrofenoxi, un grupo 3-nitrofenoxi, un grupo 4-nitrofenoxi, un grupo 2-carboxilfenoxi, un grupo 3-carboxilfenoxi, un grupo 4-carboxilfenoxi, un grupo 2-hidroxilfenoxi, un grupo 3-hidroxilfenoxi, un grupo 4-hidroxilfenoxi, un grupo 2-(N-metilcarboamida)fenoxi, un grupo 3-(N-metilcarboamida)fenoxi, un grupo 4-(N-metilcarboamida)fenoxi, un grupo 2-(N,N-dimetilcarboamida)fenoxi, un grupo 3-(N,N-dimetilcarboamida)fenoxi, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)fenoxi, un grupo 2-metilfenoxi, un grupo 3-metilfenoxi, un grupo 4-metilfenoxi, un grupo 3,4-dimetilfenoxi, un grupo 2-etilfenoxi, un grupo 3-etilfenoxi, un grupo 4-etilfenoxi, un grupo 2-trifluorometilfenoxi, un grupo 3-trifluorometilfenoxi, un grupo 4-trifluorometilfenoxi, un grupo 3,4-ditri-fluorometilfenoxi, un grupo 2-metoxifenoxi, un grupo 3-metoxifenoxi, un grupo 4-metoxifenoxi, un grupo 2-trifluorometoxifenoxi, un grupo 3-trifluorometoxifenoxi, un grupo 4-trifluorometoxifenoxi, un grupo 2-metiltiofenoxi, un grupo 3-metiltiofenoxi, un grupo 4-metiltiofenoxi, un grupo 2-metilsulfonilfenoxi, un grupo 3-metilsulfonilfenoxi, un grupo 4-metilsulfonilfenoxi, un grupo 2-metilsulfonilfenoxi, un grupo 3-metilsulfonilfenoxi, un grupo 4-metilsulfonilfenoxi, un grupo 2-trifluorometiltiofenoxi, un grupo 3-trifluorometiltiofenoxi, un grupo 4-trifluorometiltiofenoxi, un grupo 2-trifluorometilsulfonilfenoxi, un grupo 3-trifluorometilsulfonilfenoxi, un grupo 4-trifluorometilsulfonilfenoxi, un grupo 2-trifluorometilsulfonilfenoxi, un grupo 3-trifluorometilsulfonilfenoxi, un grupo 4-trifluorometilsulfonilfenoxi, un grupo 2-metoxicarbonilfenoxi, un grupo 3-metoxicarbonilfenoxi, un grupo 4-metoxicarbonilfenoxi, un grupo 2-vinilfenoxi, un grupo 3-vinilfenoxi, un grupo 4-vinilfenoxi, un grupo 2-(2',2'-difluorovinil)fenoxi, un grupo 3-(2',2'-difluorovinil)fenoxi, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)fenoxi, un grupo 2-etinilfenoxi, un grupo 3-etinilfenoxi, un grupo 4-etinilfenoxi, un grupo 2-(2'-fluoroetinil)fenoxi, un grupo 3-(2'-fluoroetinil)fenoxi, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)fenoxi, un grupo 2-fluorofenoxi, un grupo 3-fluorofenoxi, un grupo 4-fluorofenoxi, un grupo 3,4-difluorofenoxi, un grupo pentafluorofenoxi, un grupo 2-clorofenoxi, un grupo 3-clorofenoxi, un grupo 4-clorofenoxi y un grupo 3,4-diclorofenoxi.

55 Los ejemplos del grupo naftilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen grupos 1-naftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 1-naftilo, un grupo 2-ciano-1-naftilo, un grupo 3-ciano-1-naftilo, un grupo 4-ciano-1-naftilo, un grupo 2-nitro-1-naftilo, un grupo 3-nitro-1-naftilo, un grupo 4-nitro-1-naftilo, un grupo 2-carboxil-1-naftilo, un grupo 3-carboxil-1-naftilo, un grupo 4-carboxil-1-naftilo, un grupo 2-hidroxil-1-naftilo, un grupo 3-hidroxil-1-naftilo, un grupo 4-hidroxil-1-naftilo, un grupo 2-metil-1-naftilo, un grupo 3-metil-1-naftilo, un grupo 4-metil-1-naftilo, un grupo 2-trifluorometil-1-naftilo, un grupo 3-trifluorometil-1-naftilo, un grupo 4-trifluorometil-1-naftilo, un grupo 2-metoxi-1-naftilo, un grupo 3-metoxi-1-naftilo, un grupo 4-metoxi-1-naftilo, un grupo 2-trifluorometoxi-1-naftilo, un grupo 3-trifluorometoxi-1-naftilo, un grupo 4-trifluorometoxi-1-naftilo, un grupo 2-trifluorometiltio-1-naftilo, un grupo 3-trifluorometiltio-1-naftilo, un grupo 4-trifluorometiltio-1-naftilo, un grupo 2-trifluorometilsulfonil-1-naftilo, un grupo 3-trifluorometilsulfonil-1-naftilo, un grupo 4-trifluorometilsulfonil-1-naftilo, un grupo 2-trifluorometilsulfonil-1-naftilo, un

- grupo 3-trifluorometilsulfonyl-1-naftilo, un grupo 4-trifluorometilsulfonyl-1-naftilo, un grupo 2-metoxicarbonil-1-naftilo, un grupo 3-metoxicarbonil-1-naftilo, un grupo 4-metoxicarbonil-1-naftilo, un grupo 2-vinil-1-naftilo, un grupo 3-vinil-1-naftilo, un grupo 4-vinil-1-naftilo, un grupo 2-(2',2'-difluorovinil)-1-naftilo, un grupo 3-(2',2'-difluorovinil)-1-naftilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-1-naftilo, un grupo 2-etinil-1-naftilo, un grupo 3-etinil-1-naftilo, un grupo 4-etinil-1-naftilo, un grupo 2-(2'-fluoroetinil)-1-naftilo, un grupo 3-(2'-fluoroetinil)-1-naftilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-1-naftilo, un grupo 2-fluoro-1-naftilo, un grupo 3-fluoro-1-naftilo, un grupo 4-fluoro-1-naftilo, un grupo 2-cloro-1-naftilo, un grupo 3-cloro-1-naftilo y un grupo 4-cloro-1-naftilo; y grupos 2-naftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 2-naftilo, un grupo 1-ciano-2-naftilo, un grupo 3-ciano-2-naftilo, un grupo 4-ciano-2-naftilo, un grupo 1-nitro-2-naftilo, un grupo 3-nitro-2-naftilo, un grupo 4-nitro-2-naftilo, un grupo 1-carboxil-2-naftilo, un grupo 3-carboxil-2-naftilo, un grupo 4-carboxil-2-naftilo, un grupo 1-hidroxil-2-naftilo, un grupo 3-hidroxil-2-naftilo, un grupo 4-hidroxil-2-naftilo, un grupo 1-metil-2-naftilo, un grupo 3-metil-2-naftilo, un grupo 4-metil-2-naftilo, un grupo 1-trifluorometil-2-naftilo, un grupo 3-trifluorometil-2-naftilo, un grupo 4-trifluorometil-2-naftilo, un grupo 1-metoxi-2-naftilo, un grupo 3-metoxi-2-naftilo, un grupo 4-metoxi-2-naftilo, un grupo 1-trifluorometoxi-2-naftilo, un grupo 3-trifluorometoxi-2-naftilo, un grupo 4-trifluorometoxi-2-naftilo, un grupo 1-trifluorometiltio-2-naftilo, un grupo 3-trifluorometiltio-2-naftilo, un grupo 4-trifluorometiltio-2-naftilo, un grupo 1-trifluorometilsulfinil-2-naftilo, un grupo 3-trifluorometilsulfinil-2-naftilo, un grupo 4-trifluorometilsulfinil-2-naftilo, un grupo 1-trifluorometilsulfonyl-2-naftilo, un grupo 3-trifluorometilsulfonyl-2-naftilo, un grupo 4-trifluorometilsulfonyl-2-naftilo, un grupo 1-metoxicarbonil-2-naftilo, un grupo 3-metoxicarbonil-2-naftilo, un grupo 4-metoxicarbonil-2-naftilo, un grupo 1-vinil-2-naftilo, un grupo 3-vinil-2-naftilo, un grupo 4-vinil-2-naftilo, un grupo 1-(2',2'-difluorovinil)-2-naftilo, un grupo 3-(2',2'-difluorovinil)-2-naftilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-2-naftilo, un grupo 1-etinil-2-naftilo, un grupo 3-etinil-2-naftilo, un grupo 4-etinil-2-naftilo, un grupo 1-(2'-fluoroetinil)-2-naftilo, un grupo 3-(2'-fluoroetinil)-2-naftilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-2-naftilo, un grupo 1-fluoro-2-naftilo, un grupo 3-fluoro-2-naftilo, un grupo 4-fluoro-2-naftilo, un grupo 1-cloro-2-naftilo, un grupo 3-cloro-2-naftilo y un grupo 4-cloro-2-naftilo.
- 25 Los ejemplos del grupo piridilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen
- grupos 2-piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 2-piridilo, un grupo 3-ciano-2-piridilo, un grupo 4-ciano-2-piridilo, un grupo 5-ciano-2-piridilo, un grupo 6-ciano-2-piridilo, un grupo 3-nitro-2-piridilo, un grupo 4-nitro-2-piridilo, un grupo 5-nitro-2-piridilo, un grupo 6-nitro-2-piridilo, un grupo 3-carboxil-2-piridilo, un grupo 4-carboxil-2-piridilo, un grupo 5-carboxil-2-piridilo, un grupo 6-carboxil-2-piridilo, un grupo 3-hidroxil-2-piridilo, un grupo 4-hidroxil-2-piridilo, un grupo 5-hidroxil-2-piridilo, un grupo 6-hidroxil-2-piridilo, un grupo 3-metil-2-piridilo, un grupo 4-metil-2-piridilo, un grupo 5-metil-2-piridilo, un grupo 6-metil-2-piridilo, un grupo 3-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 4-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 5-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 6-trifluorometil-2-piridilo, un grupo 3-metoxi-2-piridilo, un grupo 4-metoxi-2-piridilo, un grupo 5-metoxi-2-piridilo, un grupo 6-metoxi-2-piridilo, un grupo 3-trifluorometoxi-2-piridilo, un grupo 4-trifluorometoxi-2-piridilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-piridilo, un grupo 6-trifluorometoxi-2-piridilo, un grupo 3-metoxicarbonil-2-piridilo, un grupo 4-metoxicarbonil-2-piridilo, un grupo 5-metoxicarbonil-2-piridilo, un grupo 6-metoxicarbonil-2-piridilo, un grupo 3-vinil-2-piridilo, un grupo 4-vinil-2-piridilo, un grupo 5-vinil-2-piridilo, un grupo 6-vinil-2-piridilo, un grupo 3-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilo, un grupo 3-etinil-2-piridilo, un grupo 4-etinil-2-piridilo, un grupo 5-etinil-2-piridilo, un grupo 6-etinil-2-piridilo, un grupo 3-(2'-fluoroetinil)-2-piridilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-2-piridilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-2-piridilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-2-piridilo, un grupo 3-fluoro-2-piridilo, un grupo 4-fluoro-2-piridilo, un grupo 5-fluoro-2-piridilo, un grupo 6-fluoro-2-piridilo, un grupo 3-cloro-2-piridilo, un grupo 4-cloro-2-piridilo, un grupo 5-cloro-2-piridilo y un grupo 6-cloro-2-piridilo; grupos 3-piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 3-piridilo, un grupo 2-ciano-3-piridilo, un grupo 4-ciano-3-piridilo, un grupo 5-ciano-3-piridilo, un grupo 6-ciano-3-piridilo, un grupo 2-nitro-3-piridilo, un grupo 4-nitro-3-piridilo, un grupo 5-nitro-3-piridilo, un grupo 6-nitro-3-piridilo, un grupo 2-carboxil-3-piridilo, un grupo 4-carboxil-3-piridilo, un grupo 5-carboxil-3-piridilo, un grupo 6-carboxil-3-piridilo, un grupo 2-hidroxil-3-piridilo, un grupo 4-hidroxil-3-piridilo, un grupo 5-hidroxil-3-piridilo, un grupo 6-hidroxil-3-piridilo, un grupo 2-metil-3-piridilo, un grupo 4-metil-3-piridilo, un grupo 5-metil-3-piridilo, un grupo 6-metil-3-piridilo, un grupo 2-trifluorometil-3-piridilo, un grupo 3-trifluorometil-3-piridilo, un grupo 4-trifluorometil-3-piridilo, un grupo 5-trifluorometil-3-piridilo, un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo, un grupo 2-metoxi-3-piridilo, un grupo 4-metoxi-3-piridilo, un grupo 5-metoxi-3-piridilo, un grupo 6-metoxi-3-piridilo, un grupo 2-trifluorometoxi-3-piridilo, un grupo 4-trifluorometoxi-3-piridilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-piridilo, un grupo 6-trifluorometoxi-3-piridilo, un grupo 2-metoxicarbonil-3-piridilo, un grupo 4-metoxicarbonil-3-piridilo, un grupo 5-metoxicarbonil-3-piridilo, un grupo 6-metoxicarbonil-3-piridilo, un grupo 2-vinil-3-piridilo, un grupo 4-vinil-3-piridilo, un grupo 5-vinil-3-piridilo, un grupo 6-vinil-3-piridilo, un grupo 2-(2',2'-difluorovinil)-3-piridilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-3-piridilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-piridilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-3-piridilo, un grupo 2-etinil-3-piridilo, un grupo 4-etinil-3-piridilo, un grupo 5-etinil-3-piridilo, un grupo 6-etinil-3-piridilo, un grupo 2-(2'-fluoroetinil)-3-piridilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-3-piridilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-piridilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-3-piridilo, un grupo 2-fluoro-3-piridilo, un grupo 4-fluoro-3-piridilo, un grupo 5-fluoro-3-piridilo, un grupo 6-fluoro-3-piridilo, un grupo 2-cloro-3-piridilo, un grupo 4-cloro-3-piridilo, un grupo 5-cloro-3-piridilo y un grupo 6-cloro-3-piridilo; y grupos 4-piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 4-piridilo, un grupo 2-ciano-4-piridilo, un grupo 3-ciano-4-piridilo, un grupo 2-nitro-4-piridilo, un grupo 3-nitro-4-piridilo, un grupo 2-carboxil-4-piridilo, un grupo 3-carboxil-4-piridilo, un grupo 2-hidroxil-4-piridilo, un grupo 3-hidroxil-4-piridilo, un grupo 2-metil-4-piridilo, un grupo 3-metil-4-piridilo, un grupo 2-trifluorometil-4-piridilo, un grupo 3-trifluorometil-4-piridilo, un grupo 2-metoxi-4-piridilo, un grupo 3-metoxi-4-piridilo, un grupo 2-trifluorometoxi-4-piridilo, un grupo 3-trifluorometoxi-4-

piridilo, un grupo 2-metoxicarbonil-4-piridilo, un grupo 3-metoxicarbonil-4-piridilo, un grupo 2-vinil-4-piridilo, un grupo 3-vinil-4-piridilo, un grupo 2-(2',2'-difluorovinil)-4-piridilo, un grupo 3-(2',2'-difluorovinil)-4-piridilo, un grupo 2-etinil-4-piridilo, un grupo 3-etinil-4-piridilo, un grupo 2-(2'-fluoroetinil)-4-piridilo, un grupo 3-(2'-fluoroetinil)-4-piridilo, un grupo 2-fluoro-4-piridilo, un grupo 3-fluoro-4-piridilo, un grupo 2-cloro-4-piridilo y un grupo 3-cloro-4-piridilo.

5

Los ejemplos del grupo quinolilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen grupos 2-quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 2-quinolilo, un grupo 5-ciano-2-quinolilo, un grupo 6-ciano-2-quinolilo, un grupo 7-ciano-2-quinolilo, un grupo 8-ciano-2-quinolilo, un grupo 5-nitro-2-quinolilo, un grupo 6-nitro-2-quinolilo, un grupo 7-nitro-2-quinolilo, un grupo 8-nitro-2-quinolilo, un grupo 5-carboxil-2-quinolilo, un grupo 6-carboxil-2-quinolilo, un grupo 7-carboxil-2-quinolilo, un grupo 8-carboxil-2-quinolilo, un grupo 5-hidroxil-2-quinolilo, un grupo 6-hidroxil-2-quinolilo, un grupo 7-hidroxil-2-quinolilo, un grupo 8-hidroxil-2-quinolilo, un grupo 5-metil-2-quinolilo, un grupo 6-metil-2-quinolilo, un grupo 7-metil-2-quinolilo, un grupo 8-metil-2-quinolilo, un grupo 5-trifluorometil-2-quinolilo, un grupo 6-trifluorometil-2-quinolilo, un grupo 7-trifluorometil-2-quinolilo, un grupo 8-trifluorometil-2-quinolilo, un grupo 5-metoxi-2-quinolilo, un grupo 6-metoxi-2-quinolilo, un grupo 7-metoxi-2-quinolilo, un grupo 8-metoxi-2-quinolilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-quinolilo, un grupo 6-trifluorometoxi-2-quinolilo, un grupo 7-trifluorometoxi-2-quinolilo, un grupo 8-trifluorometoxi-2-quinolilo, un grupo 5-metoxicarbonil-2-quinolilo, un grupo 6-metoxicarbonil-2-quinolilo, un grupo 7-metoxicarbonil-2-quinolilo, un grupo 8-metoxicarbonil-2-quinolilo, un grupo 5-vinil-2-quinolilo, un grupo 6-vinil-2-quinolilo, un grupo 7-vinil-2-quinolilo, un grupo 8-vinil-2-quinolilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-quinolilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-2-quinolilo, un grupo 7-(2',2'-difluorovinil)-2-quinolilo, un grupo 8-(2',2'-difluorovinil)-2-quinolilo, un grupo 5-etinil-2-quinolilo, un grupo 6-etinil-2-quinolilo, un grupo 7-etinil-2-quinolilo, un grupo 8-etinil-2-quinolilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-2-quinolilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-2-quinolilo, un grupo 7-(2'-fluoroetinil)-2-quinolilo, un grupo 8-(2'-fluoroetinil)-2-quinolilo, un grupo 5-fluoro-2-quinolilo, un grupo 6-fluoro-2-quinolilo, un grupo 7-fluoro-2-quinolilo, un grupo 8-fluoro-2-quinolilo, un grupo 5,6,7,8-tetrafluoro-2-quinolilo, un grupo 5-cloro-2-quinolilo, un grupo 6-cloro-2-quinolilo, un grupo 7-cloro-2-quinolilo y un grupo 8-cloro-2-quinolilo; grupos 3-quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 3-quinolilo, un grupo 5-ciano-3-quinolilo, un grupo 6-ciano-3-quinolilo, un grupo 7-ciano-3-quinolilo, un grupo 8-ciano-3-quinolilo, un grupo 5-nitro-3-quinolilo, un grupo 6-nitro-3-quinolilo, un grupo 7-nitro-3-quinolilo, un grupo 8-nitro-3-quinolilo, un grupo 5-carboxil-3-quinolilo, un grupo 6-carboxil-3-quinolilo, un grupo 7-carboxil-3-quinolilo, un grupo 8-carboxil-3-quinolilo, un grupo 5-hidroxil-3-quinolilo, un grupo 6-hidroxil-3-quinolilo, un grupo 7-hidroxil-3-quinolilo, un grupo 8-hidroxil-3-quinolilo, un grupo 5-metil-3-quinolilo, un grupo 6-metil-3-quinolilo, un grupo 7-metil-3-quinolilo, un grupo 8-metil-3-quinolilo, un grupo 5-trifluorometil-3-quinolilo, un grupo 6-trifluorometil-3-quinolilo, un grupo 7-trifluorometil-3-quinolilo, un grupo 8-trifluorometil-3-quinolilo, un grupo 5-metoxi-3-quinolilo, un grupo 6-metoxi-3-quinolilo, un grupo 7-metoxi-3-quinolilo, un grupo 8-metoxi-3-quinolilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-quinolilo, un grupo 6-trifluorometoxi-3-quinolilo, un grupo 7-trifluorometoxi-3-quinolilo, un grupo 8-trifluorometoxi-3-quinolilo, un grupo 5-metoxicarbonil-3-quinolilo, un grupo 6-metoxicarbonil-3-quinolilo, un grupo 7-metoxicarbonil-3-quinolilo, un grupo 8-metoxicarbonil-3-quinolilo, un grupo 5-vinil-3-quinolilo, un grupo 6-vinil-3-quinolilo, un grupo 7-vinil-3-quinolilo, un grupo 8-vinil-3-quinolilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-quinolilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-3-quinolilo, un grupo 7-(2',2'-difluorovinil)-3-quinolilo, un grupo 8-(2',2'-difluorovinil)-3-quinolilo, un grupo 5-etinil-3-quinolilo, un grupo 6-etinil-3-quinolilo, un grupo 7-etinil-3-quinolilo, un grupo 8-etinil-3-quinolilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-quinolilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-3-quinolilo, un grupo 7-(2'-fluoroetinil)-3-quinolilo, un grupo 8-(2'-fluoroetinil)-3-quinolilo, un grupo 5-fluoro-3-quinolilo, un grupo 6-fluoro-3-quinolilo, un grupo 7-fluoro-3-quinolilo, un grupo 8-fluoro-3-quinolilo, un grupo 5,6,7,8-tetrafluoro-3-quinolilo, un grupo 5-cloro-3-quinolilo, un grupo 6-cloro-3-quinolilo, un grupo 7-cloro-3-quinolilo y un grupo 8-cloro-3-quinolilo; y grupos 4-quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 4-quinolilo, un grupo 2-ciano-4-quinolilo, un grupo 3-ciano-4-quinolilo, un grupo 2-nitro-4-quinolilo, un grupo 3-nitro-4-quinolilo, un grupo 2-carboxil-4-quinolilo, un grupo 3-carboxil-4-quinolilo, un grupo 2-hidroxil-4-quinolilo, un grupo 3-hidroxil-4-quinolilo, un grupo 2-metil-4-quinolilo, un grupo 3-metil-4-quinolilo, un grupo 2-trifluorometil-4-quinolilo, un grupo 3-trifluorometil-4-quinolilo, un grupo 2-metoxi-4-quinolilo, un grupo 3-metoxi-4-quinolilo, un grupo 2-trifluorometoxi-4-quinolilo, un grupo 3-trifluorometoxi-4-quinolilo, un grupo 2-metoxicarbonil-4-quinolilo, un grupo 3-metoxicarbonil-4-quinolilo, un grupo 2-vinil-4-quinolilo, un grupo 3-vinil-4-quinolilo, un grupo 2-(2',2'-difluorovinil)-4-quinolilo, un grupo 3-(2',2'-difluorovinil)-4-quinolilo, un grupo 2-etinil-4-quinolilo, un grupo 3-etinil-4-quinolilo, un grupo 2-(2'-fluoroetinil)-4-quinolilo, un grupo 3-(2'-fluoroetinil)-4-quinolilo, un grupo 2-fluoro-4-quinolilo, un grupo 3-fluoro-4-quinolilo, un grupo 2-cloro-4-quinolilo y un grupo 3-cloro-4-quinolilo.

55

Los ejemplos del grupo furilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen

grupos 2-furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 2-furilo, un grupo 3-ciano-2-furilo, un grupo 4-ciano-2-furilo, un grupo 5-ciano-2-furilo, un grupo 3-nitro-2-furilo, un grupo 4-nitro-2-furilo, un grupo 5-nitro-2-furilo, un grupo 3-carboxil-2-furilo, un grupo 4-carboxil-2-furilo, un grupo 5-carboxil-2-furilo, un grupo 3-hidroxil-2-furilo, un grupo 4-hidroxil-2-furilo, un grupo 5-hidroxil-2-furilo, un grupo 3-metil-2-furilo, un grupo 4-metil-2-furilo, un grupo 5-metil-2-furilo, un grupo 3-trifluorometil-2-furilo, un grupo 4-trifluorometil-2-furilo, un grupo 5-trifluorometil-2-furilo, un grupo 3-metoxi-2-furilo, un grupo 4-metoxi-2-furilo, un grupo 5-metoxi-2-furilo, un grupo 3-trifluorometoxi-2-furilo, un grupo 4-trifluorometoxi-2-furilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-furilo, un grupo 3-metoxicarbonil-2-furilo, un grupo 4-metoxicarbonil-2-furilo, un grupo 5-metoxicarbonil-2-furilo, un grupo 3-vinil-2-furilo, un grupo 4-vinil-2-furilo, un grupo 5-vinil-2-furilo, un grupo 3-(2',2'-difluorovinil)-2-furilo, un grupo

65

4-(2',2'-difluorovinil)-2-furilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-furilo, un grupo 3-etinil-2-furilo, un grupo 4-etinil-2-furilo, un grupo 5-etinil-2-furilo, un grupo 3-(2'-fluoroetinil)-2-furilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-2-furilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-2-furilo, un grupo 3-fluoro-2-furilo, un grupo 4-fluoro-2-furilo, un grupo 5-fluoro-2-furilo, un grupo 3-cloro-2-furilo, un grupo 4-cloro-2-furilo y un grupo 5-cloro-2-furilo; y grupos 3-furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 3-furilo, un grupo 2-ciano-3-furilo, un grupo 4-ciano-3-furilo, un grupo 5-ciano-3-furilo, un grupo 2-nitro-3-furilo, un grupo 4-nitro-3-furilo, un grupo 5-nitro-3-furilo, un grupo 2-carboxil-3-furilo, un grupo 4-carboxil-3-furilo, un grupo 5-carboxil-3-furilo, un grupo 2-hidroxil-3-furilo, un grupo 4-hidroxil-3-furilo, un grupo 5-hidroxil-3-furilo, un grupo 2-metil-3-furilo, un grupo 4-metil-3-furilo, un grupo 5-metil-3-furilo, un grupo 2-trifluorometil-3-furilo, un grupo 4-trifluorometil-3-furilo, un grupo 5-trifluorometil-3-furilo, un grupo 2-metoxi-3-furilo, un grupo 4-metoxi-3-furilo, un grupo 5-metoxi-3-furilo, un grupo 2-trifluorometoxi-3-furilo, un grupo 4-trifluorometoxi-3-furilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-furilo, un grupo 2-metoxicarbonil-3-furilo, un grupo 4-metoxicarbonil-3-furilo, un grupo 5-metoxicarbonil-3-furilo, un grupo 2-vinil-3-furilo, un grupo 4-vinil-3-furilo, un grupo 5-vinil-3-furilo, un grupo 2-(2',2'-difluorovinil)-3-furilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-3-furilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-furilo, un grupo 2-etinil-3-furilo, un grupo 4-etinil-3-furilo, un grupo 5-etinil-3-furilo, un grupo 2-(2'-fluoroetinil)-3-furilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-3-furilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-furilo, un grupo 2-fluoro-3-furilo, un grupo 4-fluoro-3-furilo, un grupo 5-fluoro-3-furilo, un grupo 2-cloro-3-furilo, un grupo 4-cloro-3-furilo y un grupo 5-cloro-3-furilo.

Los ejemplos del grupo tienilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen grupos 2-tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 2-tienilo, un grupo 3-ciano-2-tienilo, un grupo 4-ciano-2-tienilo, un grupo 5-ciano-2-tienilo, un grupo 3-nitro-2-tienilo, un grupo 4-nitro-2-tienilo, un grupo 5-nitro-2-tienilo, un grupo 3-carboxil-2-tienilo, un grupo 4-carboxil-2-tienilo, un grupo 5-carboxil-2-tienilo, un grupo 3-hidroxil-2-tienilo, un grupo 4-hidroxil-2-tienilo, un grupo 5-hidroxil-2-tienilo, un grupo 3-metil-2-tienilo, un grupo 4-metil-2-tienilo, un grupo 5-metil-2-tienilo, un grupo 3-trifluorometil-2-tienilo, un grupo 4-trifluorometil-2-tienilo, un grupo 5-trifluorometil-2-tienilo, un grupo 3-metoxi-2-tienilo, un grupo 4-metoxi-2-tienilo, un grupo 5-metoxi-2-tienilo, un grupo 3-trifluorometoxi-2-tienilo, un grupo 4-trifluorometoxi-2-tienilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-tienilo, un grupo 3-metoxicarbonil-2-tienilo, un grupo 4-metoxicarbonil-2-tienilo, un grupo 5-metoxicarbonil-2-tienilo, un grupo 3-vinil-2-tienilo, un grupo 4-vinil-2-tienilo, un grupo 5-vinil-2-tienilo, un grupo 3-(2',2'-difluorovinil)-2-tienilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-2-tienilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-tienilo, un grupo 3-etinil-2-tienilo, un grupo 4-etinil-2-tienilo, un grupo 5-etinil-2-tienilo, un grupo 3-(2'-fluoroetinil)-2-tienilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-2-tienilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-2-tienilo, un grupo 3-fluoro-2-tienilo, un grupo 4-fluoro-2-tienilo, un grupo 5-fluoro-2-tienilo, un grupo 3-cloro-2-tienilo, un grupo 4-cloro-2-tienilo y un grupo 5-cloro-2-tienilo; y grupos 3-tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 3-tienilo, un grupo 2-ciano-3-tienilo, un grupo 4-ciano-3-tienilo, un grupo 5-ciano-3-tienilo, un grupo 2-nitro-3-tienilo, un grupo 4-nitro-3-tienilo, un grupo 5-nitro-3-tienilo, un grupo 2-carboxil-3-tienilo, un grupo 4-carboxil-3-tienilo, un grupo 5-carboxil-3-tienilo, un grupo 2-hidroxil-3-tienilo, un grupo 4-hidroxil-3-tienilo, un grupo 5-hidroxil-3-tienilo, un grupo 2-metil-3-tienilo, un grupo 4-metil-3-tienilo, un grupo 5-metil-3-tienilo, un grupo 2-trifluorometil-3-tienilo, un grupo 4-trifluorometil-3-tienilo, un grupo 5-trifluorometil-3-tienilo, un grupo 2-metoxi-3-tienilo, un grupo 4-metoxi-3-tienilo, un grupo 5-metoxi-3-tienilo, un grupo 2-trifluorometoxi-3-tienilo, un grupo 4-trifluorometoxi-3-tienilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-tienilo, un grupo 2-metoxicarbonil-3-tienilo, un grupo 4-metoxicarbonil-3-tienilo, un grupo 5-metoxicarbonil-3-tienilo, un grupo 2-vinil-3-tienilo, un grupo 4-vinil-3-tienilo, un grupo 5-vinil-3-tienilo, un grupo 2-(2',2'-difluorovinil)-3-tienilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-3-tienilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-tienilo, un grupo 2-etinil-3-tienilo, un grupo 4-etinil-3-tienilo, un grupo 5-etinil-3-tienilo, un grupo 2-(2'-fluoroetinil)-3-tienilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-3-tienilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-tienilo, un grupo 2-fluoro-3-tienilo, un grupo 4-fluoro-3-tienilo, un grupo 5-fluoro-3-tienilo, un grupo 2-cloro-3-tienilo, un grupo 4-cloro-3-tienilo y un grupo 5-cloro-3-tienilo.

Los ejemplos del grupo benzofuranilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen grupos 2-(1-benzofuranilo) que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-ciano-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-ciano-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-ciano-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-ciano-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-nitro-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-nitro-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-nitro-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-nitro-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-carboxil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-carboxil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-carboxil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-carboxil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-hidroxil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-hidroxil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-hidroxil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-hidroxil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-metil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-metil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-metil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-metil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-trifluorometil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-trifluorometil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-trifluorometil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-trifluorometil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-metoxi-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-metoxi-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-metoxi-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-metoxi-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-trifluorometoxi-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-trifluorometoxi-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-trifluorometoxi-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-trifluorometoxi-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-metoxicarbonil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-metoxicarbonil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-metoxicarbonil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-metoxicarbonil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-vinil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-vinil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-vinil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-vinil-2-(1-benzofuranilo), un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-2-(1-benzofuranilo), un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-(1-benzofuranilo), un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-2-(1-benzofuranilo), un grupo 7-(2',2'-difluorovinil)-2-(1-benzofuranilo).





(1,3-benzodioxolano), un grupo 4-cloro-5-(1,3-benzodioxolano), un grupo 6-cloro-5-(1,3-benzodioxolano), un grupo 7-cloro-5-(1,3-benzodioxolano) y un grupo 5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolano).

Los ejemplos de los grupos 1,4-benzodioxano que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B en la presente invención incluyen

5 grupos 2-(1,4-benzodioxano) que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-ciano-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-ciano-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-nitro-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-nitro-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-carboxil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-carboxil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-hidroxil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-hidroxil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-metil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-metil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-trifluorometil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-trifluorometil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-metoxi-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-metoxi-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-trifluorometoxi-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-trifluorometoxi-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-metoxicarbonil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-metoxicarbonil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-vinil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-vinil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-etil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-etil-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-fluoro-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-fluoro-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 4,5,6,7-tetrafluoro-2-(1,4-benzodioxano), un grupo 5-cloro-2-(1,4-benzodioxano) y un grupo 6-cloro-2-(1,4-benzodioxano); y grupos 5-(1,4-benzodioxano) que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, tales como un grupo 5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-ciano-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-ciano-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-ciano-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-nitro-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-nitro-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-nitro-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-carboxil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-carboxil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-carboxil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-hidroxil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-hidroxil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-hidroxil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-metil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-metil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-metil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-trifluorometil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-trifluorometil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-trifluorometil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-metoxi-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-metoxi-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-metoxi-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-trifluorometoxi-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-trifluorometoxi-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-trifluorometoxi-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-metoxicarbonil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-metoxicarbonil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-metoxicarbonil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-vinil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-vinil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-vinil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-etil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-etil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-etil-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-fluoro-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-fluoro-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 7-fluoro-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4,5,6,7-tetrafluoro-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 4-cloro-5-(1,4-benzodioxano), un grupo 6-cloro-5-(1,4-benzodioxano) y un grupo

35 7-cloro-5-(1,4-benzodioxano).

Los ejemplos de grupo hidrocarburo de cadena de C1 a C8 en el grupo hidrocarburo de cadena de C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F y el grupo hidrocarburo de cadena de C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G incluyen

40 grupos alquilo de C1 a C8, tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo propilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1,2,3-trimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo pentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 2,2-dimetilpentilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo 4,4-dimetilpentilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 2-etilpentilo, un grupo 3-etilpentilo, un grupo 1-propilpentilo, un grupo 2-propilpentilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 3-metilhexilo, un grupo 4-metilhexilo, un grupo 5-metilhexilo, un grupo 1,1-dimetilhexilo, un grupo 2,2-dimetilhexilo, un grupo 3,3-dimetilhexilo, un grupo 4,4-dimetilhexilo, un grupo 5,5-dimetilhexilo, un grupo 1-etilhexilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo 3-etilhexilo, un grupo 4-etilhexilo, un grupo heptilo, un grupo 1-metilheptilo, un grupo 2-metilheptilo, un grupo 3-metilheptilo, un grupo 4-metilheptilo, un grupo 5-metilheptilo, un grupo 6-metilheptilo y un grupo octilo;

55 grupos alqueno de C2 a C8, tales como un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, un grupo 1-metil-2-propenilo, un grupo 1,2-dimetil-1-propenilo, un grupo 1,1-dimetil-2-propenilo, un grupo 1-etil-1-propenilo, un grupo 1-etil-2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-metil-1-butenilo, un grupo 2-metil-1-butenilo, un grupo 2-metil-2-butenilo, un grupo 2-metil-3-butenilo, un grupo 3-metil-3-butenilo, un grupo 1,1-dimetil-3-butenilo, un grupo 1,1-dimetil-2-butenilo, un grupo 1-etil-1-butenilo, un grupo 1-etil-2-butenilo, un grupo 1-etil-3-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 3-pentenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo 1-metil-1-pentenilo, un grupo 1-metil-2-pentenilo, un grupo 1-metil-3-pentenilo, un grupo 1-metil-4-pentenilo, un grupo 2-metil-1-pentenilo, un grupo 2-metil-2-pentenilo, un grupo 3-metil-2-pentenilo, un grupo 3-metil-3-pentenilo, un grupo 4-metil-3-pentenilo, un grupo 4-metil-4-pentenilo, un grupo 1,1-dimetil-2-pentenilo, un grupo 1,1-dimetil-3-pentenilo, un grupo 1,1-dimetil-4-pentenilo, un grupo 1-etil-1-pentenilo, un grupo 1-etil-2-pentenilo, un grupo 1-etil-3-pentenilo, un grupo 1-etil-4-pentenilo, un grupo 1-hexenilo, un grupo 2-hexenilo, un grupo 3-hexenilo, un grupo 4-hexenilo, un grupo 5-hexenilo, un grupo 1-metil-1-hexenilo, un grupo 1-metil-2-hexenilo, un grupo 1-metil-3-hexenilo, un grupo 1-metil-4-hexenilo, un grupo 1-metil-5-hexenilo, un grupo 2-metil-1-hexenilo, un grupo 2-metil-2-hexenilo, un grupo 3-metil-2-hexenilo, un grupo 3-metil-3-hexenilo, un grupo 4-

65

metil-3-hexenilo, un grupo 4-metil-4-hexenilo, un grupo 5-metil-4-hexenilo, un grupo 5-metil-5-hexenilo, un grupo 1,1-dimetil-2-hexenilo, un grupo 1,1-dimetil-3-hexenilo, un grupo 1,1-dimetil-4-hexenilo, un grupo 1,1-dimetil-5-hexenilo, un grupo 1-etil-1-hexenilo, un grupo 1-etil-2-hexenilo, un grupo 1-etil-3-hexenilo, un grupo 1-etil-4-hexenilo, un grupo 1-etil-5-hexenilo, un grupo 1-heptenilo, un grupo 2-heptenilo, un grupo 3-heptenilo, un grupo 4-heptenilo, un grupo 5-heptenilo, un grupo 6-heptenilo, un grupo 1-metil-1-heptenilo, un grupo 1-metil-2-heptenilo, un grupo 1-metil-3-heptenilo, un grupo 1-metil-4-heptenilo, un grupo 1-metil-5-heptenilo, un grupo 1-metil-6-heptenilo, un grupo 2-metil-1-heptenilo, un grupo 2-metil-2-heptenilo, un grupo 3-metil-2-heptenilo, un grupo 3-metil-3-heptenilo, un grupo 4-metil-3-heptenilo, un grupo 4-metil-4-heptenilo, un grupo 5-metil-4-heptenilo, un grupo 5-metil-5-heptenilo, un grupo 6-metil-5-heptenilo, un grupo 6-metil-6-heptenilo, un grupo 1-octenilo, un grupo 2-octenilo, un grupo 3-octenilo, un grupo 4-octenilo, un grupo 5-octenilo, un grupo 6-octenilo y un grupo 7-octenilo; y

grupos alquinilo de C2 a C8, tales como un grupo etinilo, un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo, un grupo 1,1-dimetil-2-propinilo, un grupo 1-etil-2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo, un grupo 1-metil-2-butinilo, un grupo 1-metil-3-butinilo, un grupo 1,1-dimetil-2-butinilo, un grupo 1,1-dimetil-3-butinilo, un grupo 1-etil-2-butinilo, un grupo 1-etil-3-butinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo, un grupo 3-pentinilo, un grupo 4-pentinilo, un grupo 1-metil-2-pentinilo, un grupo 1-metil-3-pentinilo, un grupo 1-metil-4-pentinilo, un grupo 1,1-dimetil-2-pentinilo, un grupo 1,1-dimetil-3-pentinilo, un grupo 1,1-dimetil-4-pentinilo, un grupo 1-etil-2-pentinilo, un grupo 1-etil-3-pentinilo, un grupo 1-etil-4-pentinilo, un grupo 1-hexinilo, un grupo 2-hexinilo, un grupo 3-hexinilo, un grupo 4-hexinilo, un grupo 5-hexinilo, un grupo 1-metil-2-hexinilo, un grupo 1-metil-3-hexinilo, un grupo 1-metil-4-hexinilo, un grupo 1-metil-5-hexinilo, un grupo 1,1-dimetil-2-hexinilo, un grupo 1,1-dimetil-3-hexinilo, un grupo 1,1-dimetil-4-hexinilo, un grupo 1,1-dimetil-5-hexinilo, un grupo 1-etil-2-hexinilo, un grupo 1-etil-3-hexinilo, un grupo 1-etil-4-hexinilo, un grupo 1-etil-5-hexinilo, un grupo 1-heptinilo, un grupo 2-heptinilo, un grupo 3-heptinilo, un grupo 4-heptinilo, un grupo 5-heptinilo, un grupo 6-heptinilo, un grupo 1-metil-2-heptinilo, un grupo 1-metil-3-heptinilo, un grupo 1-metil-4-heptinilo, un grupo 1-metil-5-heptinilo, un grupo 1-metil-6-heptinilo, un grupo 1-octinilo, un grupo 2-octinilo, un grupo 3-octinilo, un grupo 4-octinilo, un grupo 5-octinilo, un grupo 6-octinilo y un grupo 7-octinilo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo de cadena de C3 a C8 incluyen

grupos alquilo de C3 a C8, tales como un grupo isopropilo, un grupo terc-butilo, un grupo propilo, un grupo sec-butilo, un grupo isobutilo, un grupo 1,1-dimetilpropilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo butilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1,2,3-trimetilbutilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo pentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 2,2-dimetilpentilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo 4,4-dimetilpentilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 2-etilpentilo, un grupo 3-etilpentilo, un grupo 1-propilpentilo, un grupo 2-propilpentilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 3-metilhexilo, un grupo 4-metilhexilo, un grupo 5-metilhexilo, un grupo 1,1-dimetilhexilo, un grupo 2,2-dimetilhexilo, un grupo 3,3-dimetilhexilo, un grupo 4,4-dimetilhexilo, un grupo 5,5-dimetilhexilo, un grupo 1-etilhexilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo 3-etilhexilo, un grupo 4-etilhexilo, un grupo heptilo, un grupo 1-metilheptilo, un grupo 2-metilheptilo, un grupo 3-metilheptilo, un grupo 4-metilheptilo, un grupo 5-metilheptilo, un grupo 6-metilheptilo y un grupo octilo;

grupos alqueno de C3 a C8, tales como un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-metil-1-propenilo, un grupo 1-metil-2-propenilo, un grupo 1,2-dimetil-1-propenilo, un grupo 1,1-dimetil-2-propenilo, un grupo 1-etil-1-propenilo, un grupo 1-etil-2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo, un grupo 3-butenilo, un grupo 1-metil-1-butenilo, un grupo 2-metil-1-butenilo, un grupo 2-metil-2-butenilo, un grupo 2-metil-3-butenilo, un grupo 3-metil-3-butenilo, un grupo 1,1-dimetil-3-butenilo, un grupo 1,1-dimetil-2-butenilo, un grupo 1-etil-1-butenilo, un grupo 1-etil-2-butenilo, un grupo 1-etil-3-butenilo, un grupo 1-pentenilo, un grupo 2-pentenilo, un grupo 3-pentenilo, un grupo 4-pentenilo, un grupo 1-metil-1-pentenilo, un grupo 1-metil-2-pentenilo, un grupo 1-metil-3-pentenilo, un grupo 1-metil-4-pentenilo, un grupo 2-metil-1-pentenilo, un grupo 2-metil-2-pentenilo, un grupo 3-metil-2-pentenilo, un grupo 3-metil-3-pentenilo, un grupo 4-metil-3-pentenilo, un grupo 4-metil-4-pentenilo, un grupo 1,1-dimetil-2-pentenilo, un grupo 1,1-dimetil-3-pentenilo, un grupo 1,1-dimetil-4-pentenilo, un grupo 1-etil-1-pentenilo, un grupo 1-etil-2-pentenilo, un grupo 1-etil-3-pentenilo, un grupo 1-etil-4-pentenilo, un grupo 1-hexenilo, un grupo 2-hexenilo, un grupo 3-hexenilo, un grupo 4-hexenilo, un grupo 5-hexenilo, un grupo 1-metil-1-hexenilo, un grupo 1-metil-2-hexenilo, un grupo 1-metil-3-hexenilo, un grupo 1-metil-4-hexenilo, un grupo 1-metil-5-hexenilo, un grupo 2-metil-1-hexenilo, un grupo 2-metil-2-hexenilo, un grupo 3-metil-2-hexenilo, un grupo 3-metil-3-hexenilo, un grupo 4-metil-3-hexenilo, un grupo 4-metil-4-hexenilo, un grupo 5-metil-4-hexenilo, un grupo 5-metil-5-hexenilo, un grupo 1,1-dimetil-2-hexenilo, un grupo 1,1-dimetil-3-hexenilo, un grupo 1,1-dimetil-4-hexenilo, un grupo 1,1-dimetil-5-hexenilo, un grupo 1-etil-1-hexenilo, un grupo 1-etil-2-hexenilo, un grupo 1-etil-3-hexenilo, un grupo 1-etil-4-hexenilo, un grupo 1-etil-5-hexenilo, un grupo 1-heptenilo, un grupo 2-heptenilo, un grupo 3-heptenilo, un grupo 4-heptenilo, un grupo 5-heptenilo, un grupo 6-heptenilo, un grupo 1-metil-1-heptenilo, un grupo 1-metil-2-heptenilo, un grupo 1-metil-3-heptenilo, un grupo 1-metil-4-heptenilo, un grupo 1-metil-5-heptenilo, un grupo 1-metil-6-heptenilo, un grupo 2-metil-1-heptenilo, un grupo 2-metil-2-heptenilo, un grupo 3-metil-2-heptenilo, un grupo 3-metil-3-heptenilo, un grupo 4-metil-3-heptenilo, un grupo 4-metil-4-heptenilo, un grupo 5-metil-4-heptenilo, un grupo 5-metil-5-heptenilo, un grupo 6-metil-5-heptenilo, un grupo 6-metil-6-heptenilo, un grupo 1-octenilo, un grupo 2-octenilo, un grupo 3-octenilo, un grupo 4-octenilo, un grupo 5-octenilo, un grupo 6-octenilo y un grupo 7-octenilo; y

grupos alquinilo de C3 a C8, tales como un grupo 1-propinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 1-metil-2-propinilo, un grupo 1,1-dimetil-2-propinilo, un grupo 1-etil-2-propinilo, un grupo 1-butinilo, un grupo 2-butinilo, un grupo 3-butinilo,

un grupo 1-metil-2-butinilo, un grupo 1-metil-3-butinilo, un grupo 1,1-dimetil-2-butinilo, un grupo 1,1-dimetil-3-butinilo, un grupo 1-etil-2-butinilo, un grupo 1-etil-3-butinilo, un grupo 1-pentinilo, un grupo 2-pentinilo, un grupo 3-pentinilo, un grupo 4-pentinilo, un grupo 1-metil-2-pentinilo, un grupo 1-metil-3-pentinilo, un grupo 1-metil-4-pentinilo, un grupo 1,1-dimetil-2-pentinilo, un grupo 1,1-dimetil-3-pentinilo, un grupo 1,1-dimetil-4-pentinilo, un grupo 1-etil-2-pentinilo, un grupo 1-etil-3-pentinilo, un grupo 1-etil-4-pentinilo, un grupo 1-hexinilo, un grupo 2-hexinilo, un grupo 3-hexinilo, un grupo 4-hexinilo, un grupo 5-hexinilo, un grupo 1-metil-2-hexinilo, un grupo 1-metil-3-hexinilo, un grupo 1-metil-4-hexinilo, un grupo 1-metil-5-hexinilo, un grupo 1,1-dimetil-2-hexinilo, un grupo 1,1-dimetil-3-hexinilo, un grupo 1,1-dimetil-4-hexinilo, un grupo 1,1-dimetil-5-hexinilo, un grupo 1-etil-2-hexinilo, un grupo 1-etil-3-hexinilo, un grupo 1-etil-4-hexinilo, un grupo 1-etil-5-hexinilo, un grupo 1-heptinilo, un grupo 2-heptinilo, un grupo 3-heptinilo, un grupo 4-heptinilo, un grupo 5-heptinilo, un grupo 6-heptinilo, un grupo 1-metil-2-heptinilo, un grupo 1-metil-3-heptinilo, un grupo 1-metil-4-heptinilo, un grupo 1-metil-5-heptinilo, un grupo 1-metil-6-heptinilo, un grupo 1-octinilo, un grupo 2-octinilo, un grupo 3-octinilo, un grupo 4-octinilo, un grupo 5-octinilo, un grupo 6-octinilo y un grupo 7-octinilo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo de cadena de C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo seleccionado entre el grupo A en la presente invención incluyen un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 6-fenilhexilo, un grupo 7-fenilheptilo, un grupo 8-feniloctilo, un grupo 4-cianobencilo 7-fenilheptilo, un grupo 8-feniloctilo, un grupo 4-cianobencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-carboxilbencilo, un grupo 4-hidroxilbencilo, un grupo 4-(N-metilcarboamida)bencilo, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)bencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-trifluorometilbencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-trifluorometoxibencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-metiltiobencilo, un grupo 4-metilsulfinilbencilo, un grupo 4-metilsulfonilbencilo, un grupo 4-metoxicarbonilbencilo, un grupo 4-vinilbencilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)bencilo, un grupo 4-etinilbencilo, un grupo 4-(2'-fluoroetil)bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 1-(1'-naftil)etilo, un grupo 2-(1'-naftil)etilo, un grupo 3-(1'-naftil)propilo, un grupo 4-(1'-naftil)butilo, un grupo 5-(1'-naftil)pentilo, un grupo 6-(1'-naftil)hexilo, un grupo 7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 8-(1'-naftil)octilo, un grupo 6-ciano-1-naftilmetilo, un grupo 6-nitro-1-naftilmetilo, un grupo 6-carboxil-1-naftilmetilo, un grupo 6-hidroxil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-1-naftilmetilo, un grupo 6-(N,N-dimetilcarboamida)-1-naftilmetilo, un grupo 6-metil-1-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metoxi-1-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometoxi-1-naftilmetilo, un grupo 6-metil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metiltio-1-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metoxicarbonil-1-naftilmetilo, un grupo 6-vinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-1-naftilmetilo, un grupo 6-etinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(2'-fluoroetil)-1-naftilmetilo, un grupo 6-fluoro-1-naftilmetilo, un grupo 6-cloro-1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo, un grupo 1-(2'-naftil)etilo, un grupo 2-(2'-naftil)etilo, un grupo 3-(2'-naftil)propilo, un grupo 4-(2'-naftil)butilo, un grupo 5-(2'-naftil)pentilo, un grupo 6-(2'-naftil)hexilo, un grupo 7-(2'-naftil)heptilo, un grupo 8-(2'-naftil)octilo, un grupo 6-ciano-2-naftilmetilo, un grupo 6-nitro-2-naftilmetilo, un grupo 6-carboxil-2-naftilmetilo, un grupo 6-hidroxil-2-naftilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-2-naftilmetilo, un grupo 6-(N,N-dimetilcarboamida)-2-naftilmetilo, un grupo 6-metil-2-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometil-2-naftilmetilo, un grupo 6-metoxi-2-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometoxi-2-naftilmetilo, un grupo 6-metil-2-naftilmetilo, un grupo 6-metiltio-2-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfinil-2-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonil-2-naftilmetilo, un grupo 6-metoxicarbonil-2-naftilmetilo, un grupo 6-vinil-2-naftilmetilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-2-naftilmetilo, un grupo 6-etinil-2-naftilmetilo, un grupo 6-(2'-fluoroetil)-2-naftilmetilo, un grupo 6-fluoro-2-naftilmetilo, un grupo 6-cloro-2-naftilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 1-(2'-piridil)etilo, un grupo 2-(2'-piridil)etilo, un grupo 3-(2'-piridil)propilo, un grupo 4-(2'-piridil)butilo, un grupo 5-(2'-piridil)pentilo, un grupo 6-(2'-piridil)hexilo, un grupo 7-(2'-piridil)heptilo, un grupo 8-(2'-piridil)octilo, un grupo 4-ciano-2-piridilmetilo, un grupo 4-nitro-2-piridilmetilo, un grupo 4-carboxil-2-piridilmetilo, un grupo 4-hidroxil-2-piridilmetilo, un grupo 4-(N-metilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 4-metil-2-piridilmetilo, un grupo 4-trifluorometil-2-piridilmetilo, un grupo 4-metoxi-2-piridilmetilo, un grupo 4-trifluorometoxi-2-piridilmetilo, un grupo 4-metil-2-piridilmetilo, un grupo 4-metiltio-2-piridilmetilo, un grupo 4-metilsulfinil-2-piridilmetilo, un grupo 4-metilsulfonil-2-piridilmetilo, un grupo 4-metoxicarbonil-2-piridilmetilo, un grupo 4-vinil-2-piridilmetilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilmetilo, un grupo 4-etinil-2-piridilmetilo, un grupo 4-(2'-fluoroetil)-2-piridilmetilo, un grupo 4-fluoro-2-piridilmetilo, un grupo 4-cloro-2-piridilmetilo, un grupo 5-ciano-2-piridilmetilo, un grupo 5-nitro-2-piridilmetilo, un grupo 5-carboxil-2-piridilmetilo, un grupo 5-hidroxil-2-piridilmetilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 5-metil-2-piridilmetilo, un grupo 5-trifluorometil-2-piridilmetilo, un grupo 5-metoxi-2-piridilmetilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-piridilmetilo, un grupo 5-metil-2-piridilmetilo, un grupo 5-metiltio-2-piridilmetilo, un grupo 5-metilsulfinil-2-piridilmetilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-piridilmetilo, un grupo 5-metoxicarbonil-2-piridilmetilo, un grupo 5-vinil-2-piridilmetilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilmetilo, un grupo 5-etinil-2-piridilmetilo, un grupo 5-(2'-fluoroetil)-2-piridilmetilo, un grupo 5-fluoro-2-piridilmetilo, un grupo 5-cloro-2-piridilmetilo, un grupo 5,5-dicloro-2-piridilmetilo, un grupo 6-ciano-2-piridilmetilo, un grupo 6-nitro-2-piridilmetilo, un grupo 6-carboxil-2-piridilmetilo, un grupo 6-hidroxil-2-piridilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 6-(N,N-dimetilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 6-metil-2-piridilmetilo, un grupo 6-trifluorometil-2-piridilmetilo, un grupo 6-metoxi-2-piridilmetilo, un grupo 6-trifluorometoxi-2-piridilmetilo, un grupo 6-metil-2-piridilmetilo, un grupo 6-metiltio-2-piridilmetilo, un grupo 6-metilsulfinil-2-piridilmetilo, un grupo 6-metilsulfonil-2-piridilmetilo, un grupo 6-metoxicarbonil-2-piridilmetilo, un grupo 6-vinil-2-piridilmetilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilmetilo, un grupo 6-etinil-2-piridilmetilo, un grupo 6-(2'-fluoroetil)-2-piridilmetilo, un grupo 6-fluoro-2-piridilmetilo, un grupo 6-cloro-2-piridilmetilo, un grupo 6,6-dicloro-2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 1-(3'-piridil)etilo, un grupo 2-(3'-piridil)etilo, un grupo 3-(3'-piridil)propilo, un grupo 4-(3'-piridil)butilo, un grupo 5-(3'-piridil)pentilo, un grupo 6-(3'-piridil)hexilo, un grupo 7-(3'-piridil)heptilo, un grupo 8-(3'-piridil)octilo, un grupo 5-ciano-3-piridilmetilo, un grupo 5-nitro-3-piridilmetilo, un grupo 5-carboxil-3-piridilmetilo, un grupo 5-hidroxil-3-piridilmetilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-3-piridilmetilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-3-piridilmetilo, un grupo 5-metil-3-piridilmetilo,











grupo 4-metoxi-2-tienilmetilo, un grupo 4-trifluorometoxi-2-tienilmetilo, un grupo 4-metiltio-2-tienilmetilo, un grupo 4-metilsulfonil-2-tienilmetilo, un grupo 4-metilsulfonil-2-tienilmetilo, un grupo 4-metoxycarbonil-2-tienilmetilo, un grupo 4-vinil-2-tienilmetilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-2-tienilmetilo, un grupo 4-etinil-2-tienilmetilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-2-tienilmetilo, un grupo 4-fluoro-2-tienilmetilo, un grupo 4-cloro-2-tienilmetilo, un grupo 3-tienilmetilo, un grupo 1-(3'-tienil)etilo, un grupo 2-(3'-tienil)etilo, un grupo 3-(3'-tienil)propilo, un grupo 4-(3'-tienil)butilo, un grupo 5-(3'-tienil)pentilo, un grupo 6-(3'-tienil)hexilo, un grupo 7-(3'-tienil)heptilo, un grupo 8-(3'-tienil)octilo, un grupo 4-ciano-3-tienilmetilo, un grupo 4-nitro-3-tienilmetilo, un grupo 4-carboxil-3-tienilmetilo, un grupo 4-hidroxil-3-tienilmetilo, un grupo 4-(N-metilcarboamida)-3-tienilmetilo, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)-3-tienilmetilo, un grupo 4-metil-3-tienilmetilo, un grupo 4-trifluorometil-3-tienilmetilo, un grupo 4-metoxi-3-tienilmetilo, un grupo 4-trifluorometoxi-3-tienilmetilo, un grupo 4-metiltio-3-tienilmetilo, un grupo 4-metilsulfonil-3-tienilmetilo, un grupo 4-metilsulfonil-3-tienilmetilo, un grupo 4-metoxycarbonil-3-tienilmetilo, un grupo 4-vinil-3-tienilmetilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-3-tienilmetilo, un grupo 4-etinil-3-tienilmetilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-3-tienilmetilo, un grupo 4-fluoro-3-tienilmetilo, un grupo 4-cloro-3-tienilmetilo, un grupo 2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 1-(2'-(1-benzofuranil))etilo, un grupo 2-(2'-(1-benzofuranil))etilo, un grupo 3-(2'-(1-benzofuranil))propilo, un grupo 4-(2'-(1-benzofuranil))butilo, un grupo 5-(2'-(1-benzofuranil))pentilo, un grupo 6-(2'-(1-benzofuranil))hexilo, un grupo 7-(2'-(1-benzofuranil))heptilo, un grupo 8-(2'-(1-benzofuranil))octilo, un grupo 5-ciano-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-nitro-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-carboxil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-hidroxil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metoxi-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metiltio-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metoxycarbonil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-vinil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-etinil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo (2'-fluoroetinil)-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-fluoro-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-cloro-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 1-(3'-(1-benzofuranil))etilo, un grupo 2-(3'-(1-benzofuranil))etilo, un grupo 3-(3'-(1-benzofuranil))propilo, un grupo 4-(3'-(1-benzofuranil))butilo, un grupo 5-(3'-(1-benzofuranil))pentilo, un grupo 6-(3'-(1-benzofuranil))hexilo, un grupo 7-(3'-(1-benzofuranil))heptilo, un grupo 8-(3'-(1-benzofuranil))octilo, un grupo 5-ciano-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-nitro-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-carboxil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-hidroxil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metoxi-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metiltio-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metoxycarbonil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-vinil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-etinil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-fluoro-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-cloro-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 1-(2'-(1-benzotienil))etilo, un grupo 2-(2'-(1-benzotienil))etilo, un grupo 3-(2'-(1-benzotienil))propilo, un grupo 4-(2'-(1-benzotienil))butilo, un grupo 5-(2'-(1-benzotienil))pentilo, un grupo 6-(2'-(1-benzotienil))hexilo, un grupo 7-(2'-(1-benzotienil))heptilo, un grupo 8-(2'-(1-benzotienil))octilo, un grupo 5-ciano-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-nitro-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-carboxil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-hidroxil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxi-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metiltio-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxycarbonil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-vinil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-etinil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-fluoro-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-cloro-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 1-(3'-(1-benzotienil))etilo, un grupo 2-(3'-(1-benzotienil))etilo, un grupo 3-(3'-(1-benzotienil))propilo, un grupo 4-(3'-(1-benzotienil))butilo, un grupo 5-(3'-(1-benzotienil))pentilo, un grupo 6-(3'-(1-benzotienil))hexilo, un grupo 7-(3'-(1-benzotienil))heptilo, un grupo 8-(3'-(1-benzotienil))octilo, un grupo 5-ciano-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-nitro-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-carboxil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-hidroxil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxi-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metiltio-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxycarbonil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-vinil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-etinil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-fluoro-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-cloro-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo fluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 6-fluorohexilo, un grupo 7-fluoroheptilo, un grupo 8-fluorooctilo, un grupo clorometilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-clorobutilo, un grupo 5-cloropentilo, un grupo 6-clorohexilo, un grupo 7-cloroheptilo, un grupo 8-clorooctilo, un grupo bromometilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 4-bromobutilo, un grupo 5-bromopentilo, un grupo 6-bromohexilo, un grupo 7-bromoheptilo, un grupo 8-bromooctilo, un grupo (metoxycarbonil)metilo, un grupo 1-(metoxycarbonil)etilo, un grupo 2-(metoxycarbonil)etilo, un grupo 3-

(metoxicarbonil)propilo, un grupo 4-(metoxicarbonil)butilo, un grupo 5-(metoxicarbonil)pentilo, un grupo 6-(metoxicarbonil)hexilo, un grupo 7-(metoxicarbonil)heptilo, un grupo 8-(metoxicarbonil)octilo, un grupo cianometilo, un grupo 1-cianoetilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo 3-cianopropilo, un grupo 4-cianobutilo, un grupo 5-cianopentilo, un grupo 6-cianohexilo, un grupo 7-cianoheptilo, un grupo 8-cianooctilo, un grupo nitrometilo, un grupo 1-nitroetilo, un grupo 2-nitroetilo, un grupo 3-nitropropilo, un grupo 4-nitrobutilo, un grupo 5-nitropentilo, un grupo 6-nitrohexilo, un grupo 7-nitroheptilo, un grupo 8-nitrooctilo, un grupo (carboxi)metilo, un grupo 1-(carboxi)etilo, un grupo 2-(carboxi)etilo, un grupo 3-(carboxi)propilo, un grupo 4-(carboxi)butilo, un grupo 5-(carboxi)pentilo, un grupo 6-(carboxi)hexilo, un grupo 7-(carboxi)heptilo, un grupo 8-(carboxi)octilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 6-hidroxihexilo, un grupo 7-hidroxihexilo y un grupo 8-hidroxioctilo.

Los ejemplos del grupo hidrocarburo de cadena de C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F incluyen

un grupo bencilo, un grupo fenildifluorometilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 1,1-difluoro-1-feniletilo, un grupo 2,2,2-trifluoro-1-feniletilo, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoro-1-feniletilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-feniletilo, un grupo 2,2-difluoro-2-feniletilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoro-2-feniletilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 1,1-difluoro-3-fenilpropilo, un grupo 2,2-difluoro-3-fenilpropilo, un grupo 3,3-difluoro-3-fenilpropilo, un grupo 1,1,2,2,3,3-hexafluoro-3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 1,1-difluoro-4-fenilbutilo, un grupo 2,2-difluoro-4-fenilbutilo, un grupo 3,3-difluoro-4-fenilbutilo, un grupo 4,4-difluoro-4-fenilbutilo, un grupo 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-3-4-fenilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 1,1-difluoro-5-fenilpentilo, un grupo 2,2-difluoro-5-fenilpentilo, un grupo 3,3-difluoro-5-fenilpentilo, un grupo 4,4-difluoro-5-fenilpentilo, un grupo 5,5-difluoro-5-fenilpentilo, un grupo 6-fenilhexilo, un grupo 1,1-difluoro-6-fenilhexilo, un grupo 2,2-difluoro-6-fenilhexilo, un grupo 3,3-difluoro-6-fenilhexilo, un grupo 4,4-difluoro-6-fenilhexilo, un grupo 5,5-difluoro-6-fenilhexilo, un grupo 6,6-difluoro-6-fenilhexilo, un grupo 7-fenilheptilo, un grupo 1,1-difluoro-7-fenilheptilo, un grupo 2,2-difluoro-7-fenilheptilo, un grupo 3,3-difluoro-7-fenilheptilo, un grupo 4,4-difluoro-7-fenilheptilo, un grupo 5,5-difluoro-7-fenilheptilo, un grupo 6,6-difluoro-7-fenilheptilo, un grupo 7,7-difluoro-7-fenilheptilo, un grupo 8-feniloctilo, un grupo 1,1-difluoro-8-feniloctilo, un grupo 2,2-difluoro-8-feniloctilo, un grupo 3,3-difluoro-8-feniloctilo, un grupo 4,4-difluoro-8-feniloctilo, un grupo 5,5-difluoro-8-feniloctilo, un grupo 6,6-difluoro-8-feniloctilo, un grupo 7,7-difluoro-8-feniloctilo, un grupo 8,8-difluoro-8-feniloctilo, un grupo 4-cianobencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-carboxilbencilo, un grupo 4-hidroxilbencilo, un grupo 4-(N-metilcarboamida)bencilo, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)bencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-trifluorometilbencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-trifluorometoxibencilo, un grupo 4-metiltiobencilo, un grupo 4-metilsulfonilbencilo, un grupo 4-metilsulfonilbencilo, un grupo 4-metoxicarbonilbencilo, un grupo 4-vinilbencilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)bencilo, un grupo 4-etinilbencilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo (4'-cianofenil)difluorometilo, un grupo (4'-nitrofenil)difluorometilo, un grupo (4'-carboxifenil)difluorometilo, un grupo (4'-hidroxifenil)difluorometilo, un grupo (4'-(N-metilcarboamida)fenil)difluorometilo, un grupo (4'-(N,N-dimetilcarboamida)fenil)difluorometilo, un grupo (4'-metilfenil)difluorometilo, un grupo (4'-trifluorometilfenil)difluorometilo, un grupo (4'-metoxifenil)difluorometilo, un grupo (4'-trifluorometoxifenil)difluorometilo, un grupo (4'-metiltiofenil)difluorometilo, un grupo (4'-metilsulfonilfenil)difluorometilo, un grupo (4'-metilsulfonilfenil)difluorometilo, un grupo (4'-vinilfenil)difluorometilo, un grupo (4'-(2',2'-difluorovinil)fenil)difluorometilo, un grupo (4'-etinilfenil)difluorometilo, un grupo (4'-(2'-fluoroetinil)fenil)difluorometilo, un grupo (4'-fluorofenil)difluorometilo, un grupo (4'-clorofenil)difluorometilo, un grupo 3,4-(4'-diclorofenil)difluorometilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo (1'-naftil)difluorometilo, un grupo 1-(1'-naftil)etilo, un grupo 1,1-difluoro-1-(1'-naftil)etilo, un grupo 2,2,2-trifluoro-1-(1'-naftil)etilo, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoro-1-(1'-naftil)etilo, un grupo 2-(1'-naftil)etilo, un grupo 1,1-difluoro-2-(1'-naftil)etilo, un grupo 2,2-difluoro-2-(1'-naftil)etilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoro-2-(1'-naftil)etilo, un grupo 3-(1'-naftil)propilo, un grupo 1,1-difluoro-3-(1'-naftil)propilo, un grupo 2,2-difluoro-3-(1'-naftil)propilo, un grupo 3,3-difluoro-3-(1'-naftil)propilo, un grupo 1,1,2,2,3,3-hexafluoro-3-(1'-naftil)propilo, un grupo 4-(1'-naftil)butilo, un grupo 1,1-difluoro-4-(1'-naftil)butilo, un grupo 2,2-difluoro-4-(1'-naftil)butilo, un grupo 3,3-difluoro-4-(1'-naftil)butilo, un grupo 4,4-difluoro-4-(1'-naftil)butilo, un grupo 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluoro-3-4-(1'-naftil)butilo, un grupo 5-(1'-naftil)pentilo, un grupo 1,1-difluoro-5-(1'-naftil)pentilo, un grupo 2,2-difluoro-5-(1'-naftil)pentilo, un grupo 3,3-difluoro-5-(1'-naftil)pentilo, un grupo 4,4-difluoro-5-(1'-naftil)pentilo, un grupo 5,5-difluoro-5-(1'-naftil)pentilo, un grupo 6-(1'-naftil)hexilo, un grupo 1,1-difluoro-6-(1'-naftil)hexilo, un grupo 2,2-difluoro-6-(1'-naftil)hexilo, un grupo 3,3-difluoro-6-(1'-naftil)hexilo, un grupo 4,4-difluoro-6-(1'-naftil)hexilo, un grupo 5,5-difluoro-6-(1'-naftil)hexilo, un grupo 6,6-difluoro-6-(1'-naftil)hexilo, un grupo 7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 1,1-difluoro-7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 2,2-difluoro-7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 3,3-difluoro-7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 4,4-difluoro-7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 5,5-difluoro-7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 6,6-difluoro-7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 7,7-difluoro-7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 8-(1'-naftil)octilo, un grupo 1,1-difluoro-8-(1'-naftil)octilo, un grupo 2,2-difluoro-8-(1'-naftil)octilo, un grupo 3,3-difluoro-8-(1'-naftil)octilo, un grupo 4,4-difluoro-8-(1'-naftil)octilo, un grupo 5,5-difluoro-8-(1'-naftil)octilo, un grupo 6,6-difluoro-8-(1'-naftil)octilo, un grupo 7,7-difluoro-8-(1'-naftil)octilo, un grupo 8,8-difluoro-8-(1'-naftil)octilo, un grupo 6-ciano-1-naftilmetilo, un grupo 6-nitro-1-naftilmetilo, un grupo 6-carboxil-1-naftilmetilo, un grupo 6-hidroxil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-1-naftilmetilo, un grupo 6-(N,N-dimetilcarboamida)-1-naftilmetilo, un grupo 6-metil-1-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metoxi-1-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometoxi-1-naftilmetilo, un grupo 6-metiltio-1-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metoxicarbonil-1-naftilmetilo, un grupo 6-vinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-1-naftilmetilo, un grupo 6-etinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-1-naftilmetilo, un grupo 6-fluoro-1-naftilmetilo, un grupo 6-cloro-1-naftilmetilo, un grupo (6'-ciano-1-naftil)difluorometilo, un grupo (6'-nitro-1-















benzotienil))butilo, un grupo 5-(3'-(1'-benzotienil))pentilo, un grupo 6-(3'-(1'-benzotienil))hexilo, un grupo 7-(3'-(1'-benzotienil))heptilo, un grupo 8-(3'-(1'-benzotienil))octilo, un grupo 5-ciano-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-nitro-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-carboxil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-hidroxil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxi-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metiltio-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-etinil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-fluoro-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-cloro-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo fluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 1,1-difluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 6-fluorohexilo, un grupo 7-fluoroheptilo, un grupo 8-fluorooctilo, un grupo clorometilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-clorobutilo, un grupo 5-cloropentilo, un grupo 6-clorohexilo, un grupo 7-cloroheptilo, un grupo 8-clorooctilo, un grupo bromometilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 4-bromobutilo, un grupo 5-bromopentilo, un grupo 6-bromohexilo, un grupo 7-bromoheptilo, un grupo 8-bromooctilo, un grupo (metoxicarbonil)metilo, un grupo 1-(metoxicarbonil)etilo, un grupo 2-(metoxicarbonil)etilo, un grupo 3-(metoxicarbonil)propilo, un grupo 4-(metoxicarbonil)butilo, un grupo 5-(metoxicarbonil)pentilo, un grupo 6-(metoxicarbonil)hexilo, un grupo 7-(metoxicarbonil)heptilo, un grupo 8-(metoxicarbonil)octilo, un grupo cianometilo, un grupo 1-cianoetilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo 3-cianopropilo, un grupo 4-cianobutilo, un grupo 5-cianopentilo, un grupo 6-cianohexilo, un grupo 7-cianoheptilo, un grupo 8-cianooctilo, un grupo nitrometilo, un grupo 1-nitroetilo, un grupo 2-nitroetilo, un grupo 3-nitropropilo, un grupo 4-nitrobutilo, un grupo 5-nitropentilo, un grupo 6-nitrohexilo, un grupo 7-nitroheptilo, un grupo 8-nitrooctilo, un grupo (carboxi)metilo, un grupo 1-(carboxi)etilo, un grupo 2-(carboxi)etilo, un grupo 3-(carboxi)propilo, un grupo 4-(carboxi)butilo, un grupo 5-(carboxi)pentilo, un grupo 6-(carboxi)hexilo, un grupo 7-(carboxi)heptilo, un grupo 8-(carboxi)octilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 6-hidroxihexilo, un grupo 7-hidroxihheptilo y un grupo 8-hidroxioctilo.

Los ejemplos del grupo alquilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más grupos benciloxi en la presente invención incluyen un grupo benciloximetilo, un grupo 1-benciloxietilo, un grupo 2-benciloxietilo, un grupo 1-benciloxipropilo, un grupo 2-benciloxipropilo, un grupo 3-benciloxipropilo, un grupo 1-benciloxi-1-metiletilo, un grupo 1-benciloxibutilo, un grupo 2-benciloxibutilo, un grupo 3-benciloxibutilo, un grupo 4-benciloxibutilo, un grupo 1-benciloxi-1-metilpropilo, un grupo 2-benciloxi-1-metilpropilo, un grupo 1-benciloxi-2-metilpropilo y un grupo 2-benciloxi-2-metilpropilo.

Los ejemplos del grupo alcoxi de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo isobutoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo triclorometoxi, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxi, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi y un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi.

Los ejemplos del grupo alquiltio de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo 1-propiltio, un grupo 2-propiltio, un grupo isobutiltio, un grupo difluorometiltio, un grupo trifluorometiltio, un grupo triclorometiltio, un grupo 2,2,2-trifluoroetiltio, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetiltio y un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetiltio.

Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo 1-propanosulfonilo, un grupo 2-propanosulfonilo, un grupo isobutanosulfonilo, un grupo difluorometanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo triclorometanosulfonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetanosulfonilo y un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetanosulfonilo.

Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo 1-propanosulfonilo, un grupo 2-propanosulfonilo, un grupo isobutanosulfonilo, un grupo difluorometanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo triclorometanosulfonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetanosulfonilo y un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetanosulfonilo.

Los ejemplos del grupo alcocarbonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo difluorometoxicarbonilo, un grupo trifluorometoxicarbonilo, un grupo triclorometoxicarbonilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetoxicarbonilo y un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetoxicarbonilo.

Los ejemplos del grupo vinilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo E en la presente invención incluyen un grupo vinilo, un grupo 2-fluorovinilo, un grupo 2,2-difluorovinilo y un grupo 2,2-

diclorovinilo.

Los ejemplos del grupo etinilo que tiene opcionalmente un átomo o grupos seleccionado entre el grupo E en la presente invención incluyen un grupo etinilo y un grupo 2-fluoroetinilo.

5 Los ejemplos de los grupos hidrocarburo de C1 a C3 que tienen uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos hidroxilo y átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxi-1-etilo, un grupo 1-hidroxi-1-propilo, un grupo difluorometilo, un grupo 1-hidroxi-2,2,2-trifluoro-1-etilo, un grupo 1-hidroxi-2,2,3,3-pentafluoro-1-propilo y un grupo 1-hidroxi-3,3,3-trifluoro-1-propilo.

10 Los ejemplos de los grupos hidrocarburo de C1 a C3 que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos hidroxilo y átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxi-1-etilo, un grupo 1-hidroxi-1-propilo, un grupo -difluorometilo, un grupo 1-hidroxi-2,2,2-trifluoro-1-etilo, un grupo 1-hidroxi-2,2,3,3-pentafluoro-1-propilo y un grupo 1-hidroxi-3,3,3-trifluoro-1-propilo.

15 Los ejemplos del grupo hidrocarburo de C1 a C2 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno en la presente invención incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo yodometilo, un grupo bromometilo, un grupo clorometilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo bromodifluorometilo, un grupo diclorofluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 1-fluoro-1-metiletilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 1-cloro-1-metiletilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 1-bromo-1-metiletilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo.

25 Los ejemplos del grupo hidrocarburo de cadena de C1 a C8 que tienen un grupo seleccionado entre el grupo F en la presente invención incluyen un grupo bencilo, un grupo 1-feniletilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 5-fenilpentilo, un grupo 6-fenilhexilo, un grupo 7-fenilheptilo, un grupo 8-feniloctilo, un grupo 4-cianobencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-carboxilbencilo, un grupo 4-hidroxilbencilo, un grupo 4-(N-metilcarboamida)bencilo, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)bencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-trifluorometilbencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-trifluorometoxibencilo, un grupo 4-metiltiobencilo, un grupo 4-metilsulfonilbencilo, un grupo 4-metilsulfonilbencilo, un grupo 4-metoxicarbonilbencilo, un grupo 4-vinilbencilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)bencilo, un grupo 4-etinilbencilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo, un grupo 1-(1'-naftil)etilo, un grupo 2-(1'-naftil)etilo, un grupo 3-(1'-naftil)propilo, un grupo 4-(1'-naftil)butilo, un grupo 5-(1'-naftil)pentilo, un grupo 6-(1'-naftil)hexilo, un grupo 7-(1'-naftil)heptilo, un grupo 8-(1'-naftil)octilo, un grupo 6-ciano-1-naftilmetilo, un grupo 6-nitro-1-naftilmetilo, un grupo 6-carboxil-1-naftilmetilo, un grupo 6-hidroxil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-1-naftilmetilo, un grupo 6-(N,N-dimetilcarboamida)-1-naftilmetilo, un grupo 6-metil-1-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metoxi-1-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometoxi-1-naftilmetilo, un grupo 6-metiltio-1-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metoxicarbonil-1-naftilmetilo, un grupo 6-vinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-1-naftilmetilo, un grupo 6-etinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-1-naftilmetilo, un grupo 6-fluoro-1-naftilmetilo, un grupo 6-cloro-1-naftilmetilo, un grupo 1-(2'-naftil)etilo, un grupo 3-(2'-naftil)propilo, un grupo 4-(2'-naftil)butilo, un grupo 5-(2'-naftil)pentilo, un grupo 6-(2'-naftil)hexilo, un grupo 7-(2'-naftil)heptilo, un grupo 8-(2'-naftil)octilo, un grupo 6-ciano-2-naftilmetilo, un grupo 6-nitro-2-naftilmetilo, un grupo 6-carboxil-2-naftilmetilo, un grupo 6-hidroxil-2-naftilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-2-naftilmetilo, un grupo 6-(N,N-dimetilcarboamida)-2-naftilmetilo, un grupo 6-metil-2-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometil-2-naftilmetilo, un grupo 6-metoxi-2-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometoxi-2-naftilmetilo, un grupo 6-metiltio-2-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonil-2-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonil-2-naftilmetilo, un grupo 6-metoxicarbonil-2-naftilmetilo, un grupo 6-vinil-2-naftilmetilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-2-naftilmetilo, un grupo 6-etinil-2-naftilmetilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-2-naftilmetilo, un grupo 6-fluoro-2-naftilmetilo, un grupo 6-cloro-2-naftilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 1-(2'-piridil)etilo, un grupo 2-(2'-piridil)etilo, un grupo 3-(2'-piridil)propilo, un grupo 4-(2'-piridil)butilo, un grupo 5-(2'-piridil)pentilo, un grupo 6-(2'-piridil)hexilo, un grupo 7-(2'-piridil)heptilo, un grupo 8-(2'-piridil)octilo, un grupo 4-ciano-2-piridilmetilo, un grupo 4-nitro-2-piridilmetilo, un grupo 4-carboxil-2-piridilmetilo, un grupo 4-hidroxil-2-piridilmetilo, un grupo 4-(N-metilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 4-metil-2-piridilmetilo, un grupo 4-trifluorometil-2-piridilmetilo, un grupo 4-metoxi-2-piridilmetilo, un grupo 4-trifluorometoxi-2-piridilmetilo, un grupo 4-metiltio-2-piridilmetilo, un grupo 4-metilsulfonil-2-piridilmetilo, un grupo 4-metilsulfonil-2-piridilmetilo, un grupo 4-metoxicarbonil-2-piridilmetilo, un grupo 4-vinil-2-piridilmetilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilmetilo, un grupo 4-etinil-2-piridilmetilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-2-piridilmetilo, un grupo 4-fluoro-2-piridilmetilo, un grupo 4-cloro-2-piridilmetilo, un grupo 5-ciano-2-piridilmetilo, un grupo 5-nitro-2-piridilmetilo, un grupo 5-carboxil-2-piridilmetilo, un grupo 5-hidroxil-2-piridilmetilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarbonatoamida)-2-piridilmetilo, un grupo 5-metil-2-piridilmetilo, un grupo 5-trifluorometil-2-piridilmetilo, un grupo 5-metoxi-2-piridilmetilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-piridilmetilo, un grupo 5-metiltio-2-piridilmetilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-piridilmetilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-piridilmetilo, un grupo 5-metoxicarbonil-2-piridilmetilo, un grupo 5-vinil-2-piridilmetilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilmetilo, un grupo 5-etinil-2-piridilmetilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-2-piridilmetilo, un grupo 5-fluoro-2-piridilmetilo, un grupo 5-cloro-2-piridilmetilo, un grupo 5,5-dicloro-2-piridilmetilo, un grupo 6-ciano-2-piridilmetilo, un grupo 6-nitro-2-piridilmetilo, un grupo 6-carboxil-2-piridilmetilo, un grupo 6-hidroxil-2-piridilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-





benzotienil)etilo, un grupo 2-(3'-(1'-benzotienil)etilo, un grupo 3-(3'-(1'-benzotienil)propilo, un grupo 4-(3'-(1'-benzotienil)butilo, un grupo 5-(3'-(1'-benzotienil)pentilo, un grupo 6-(3'-(1'-benzotienil)hexilo, un grupo 7-(3'-(1'-benzotienil)heptilo, un grupo 8-(3'-(1'-benzotienil)octilo, un grupo 5-ciano-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-nitro-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-carboxil-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-hidroxil-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-metil-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxi-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-metiltio-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfinil-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfonyl-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxycarbonil-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-vinil-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-etinil-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-fluoro-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo 5-cloro-3-(1'-benzotienil)metilo, un grupo (metoxycarbonil)metilo, un grupo 1-(metoxycarbonil)etilo, un grupo 2-(metoxycarbonil)etilo, un grupo 3-(metoxycarbonil)propilo, un grupo 4-(metoxycarbonil)butilo, un grupo 5-(metoxycarbonil)pentilo, un grupo 6-(metoxycarbonil)hexilo, un grupo 7-(metoxycarbonil)heptilo, un grupo 8-(metoxycarbonil)octilo, un grupo cianometilo, un grupo 1-cianoetilo, un grupo 2-cianoetilo, un grupo 3-cianoetilo, un grupo 4-cianoetilo, un grupo 5-cianoetilo, un grupo 6-cianoetilo, un grupo 7-cianoetilo, un grupo 8-cianoetilo, un grupo nitrometilo, un grupo 1-nitroetilo, un grupo 2-nitroetilo, un grupo 3-nitroetilo, un grupo 4-nitroetilo, un grupo 5-nitroetilo, un grupo 6-nitroetilo, un grupo 7-nitroetilo, un grupo 8-nitroetilo, un grupo (carboxi)metilo, un grupo 1-(carboxi)etilo, un grupo 2-(carboxi)etilo, un grupo 3-(carboxi)propilo, un grupo 4-(carboxi)butilo, un grupo 5-(carboxi)pentilo, un grupo 6-(carboxi)hexilo, un grupo 7-(carboxi)heptilo, un grupo 8-(carboxi)octilo, un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 6-hidroxihexilo, un grupo 7-hidroxiheptilo y un grupo 8-hidroxiocilo.

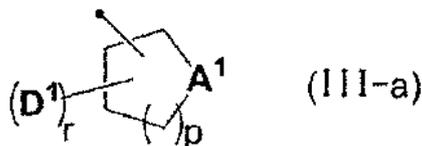
Los ejemplos del grupo metilo que tiene un grupo seleccionado entre el grupo F en la presente invención incluyen un grupo bencilo, un grupo 4-cianobencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-carboxibencilo, un grupo 4-hidroxibencilo, un grupo 4-(N-metilcarboamida)bencilo, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)bencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-trifluorometilbencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 4-trifluorometoxibencilo, un grupo 4-metilbencilo, un grupo 4-metilsulfinilbencilo, un grupo 4-metilsulfonylbencilo, un grupo 4-metoxycarbonilbencilo, un grupo 4-vinilbencilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)bencilo, un grupo 4-etinilbencilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)bencilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 3,4-diclorobencilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-naftilmetilo, un grupo 6-ciano-1-naftilmetilo, un grupo 6-nitro-1-naftilmetilo, un grupo 6-carboxil-1-naftilmetilo, un grupo 6-hidroxil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-1-naftilmetilo, un grupo 6-(N,N-dimetilcarboamida)-1-naftilmetilo, un grupo 6-metil-1-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metoxi-1-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometoxi-1-naftilmetilo, un grupo 6-metiltio-1-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonyl-1-naftilmetilo, un grupo 6-metoxycarbonil-1-naftilmetilo, un grupo 6-vinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-1-naftilmetilo, un grupo 6-etinil-1-naftilmetilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-1-naftilmetilo, un grupo 6-fluoro-1-naftilmetilo, un grupo 6-cloro-1-naftilmetilo, un grupo 6-ciano-2-naftilmetilo, un grupo 6-nitro-2-naftilmetilo, un grupo 6-carboxil-2-naftilmetilo, un grupo 6-hidroxil-2-naftilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-2-naftilmetilo, un grupo 6-(N,N-dimetilcarboamida)-2-naftilmetilo, un grupo 6-metil-2-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometil-2-naftilmetilo, un grupo 6-metoxi-2-naftilmetilo, un grupo 6-trifluorometoxi-2-naftilmetilo, un grupo 6-metiltio-2-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfinil-2-naftilmetilo, un grupo 6-metilsulfonyl-2-naftilmetilo, un grupo 6-metoxycarbonil-2-naftilmetilo, un grupo 6-vinil-2-naftilmetilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-2-naftilmetilo, un grupo 6-etinil-2-naftilmetilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-2-naftilmetilo, un grupo 6-fluoro-2-naftilmetilo, un grupo 6-cloro-2-naftilmetilo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 4-ciano-2-piridilmetilo, un grupo 4-nitro-2-piridilmetilo, un grupo 4-carboxil-2-piridilmetilo, un grupo 4-hidroxil-2-piridilmetilo, un grupo 4-(N-metilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 4-(N,N-dimetilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 4-metil-2-piridilmetilo, un grupo 4-trifluorometil-2-piridilmetilo, un grupo 4-metoxi-2-piridilmetilo, un grupo 4-trifluorometoxi-2-piridilmetilo, un grupo 4-metiltio-2-piridilmetilo, un grupo 4-metilsulfinil-2-piridilmetilo, un grupo 4-metilsulfonyl-2-piridilmetilo, un grupo 4-metoxycarbonil-2-piridilmetilo, un grupo 4-vinil-2-piridilmetilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilmetilo, un grupo 4-etinil-2-piridilmetilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-2-piridilmetilo, un grupo 4-fluoro-2-piridilmetilo, un grupo 4-cloro-2-piridilmetilo, un grupo 5-ciano-2-piridilmetilo, un grupo 5-nitro-2-piridilmetilo, un grupo 5-carboxil-2-piridilmetilo, un grupo 5-hidroxil-2-piridilmetilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 5-metil-2-piridilmetilo, un grupo 5-trifluorometil-2-piridilmetilo, un grupo 5-metoxi-2-piridilmetilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-piridilmetilo, un grupo 5-metiltio-2-piridilmetilo, un grupo 5-metilsulfinil-2-piridilmetilo, un grupo 5-metilsulfonyl-2-piridilmetilo, un grupo 5-metoxycarbonil-2-piridilmetilo, un grupo 5-vinil-2-piridilmetilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilmetilo, un grupo 5-etinil-2-piridilmetilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-2-piridilmetilo, un grupo 5-fluoro-2-piridilmetilo, un grupo 5-cloro-2-piridilmetilo, un grupo 5,5-dicloro-2-piridilmetilo, un grupo 6-ciano-2-piridilmetilo, un grupo 6-nitro-2-piridilmetilo, un grupo 6-carboxil-2-piridilmetilo, un grupo 6-hidroxil-2-piridilmetilo, un grupo 6-(N-metilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 6-(N,N-dimetilcarboamida)-2-piridilmetilo, un grupo 6-metil-2-piridilmetilo, un grupo 6-trifluorometil-2-piridilmetilo, un grupo 6-metoxi-2-piridilmetilo, un grupo 6-trifluorometoxi-2-piridilmetilo, un grupo 6-metiltio-2-piridilmetilo, un grupo 6-metilsulfinil-2-piridilmetilo, un grupo 6-metilsulfonyl-2-piridilmetilo, un grupo 6-metoxycarbonil-2-piridilmetilo, un grupo 6-vinil-2-piridilmetilo, un grupo 6-(2',2'-difluorovinil)-2-piridilmetilo, un grupo 6-etinil-2-piridilmetilo, un grupo 6-(2'-fluoroetinil)-2-piridilmetilo, un grupo 6-fluoro-2-piridilmetilo, un grupo 6-cloro-2-piridilmetilo, un grupo 6,6-dicloro-2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 5-ciano-3-piridilmetilo, un grupo 5-nitro-3-piridilmetilo, un grupo 5-carboxil-3-piridilmetilo, un grupo 5-hidroxil-3-piridilmetilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-3-piridilmetilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-3-piridilmetilo, un grupo 5-metil-3-piridilmetilo, un grupo 5-trifluorometil-3-piridilmetilo, un



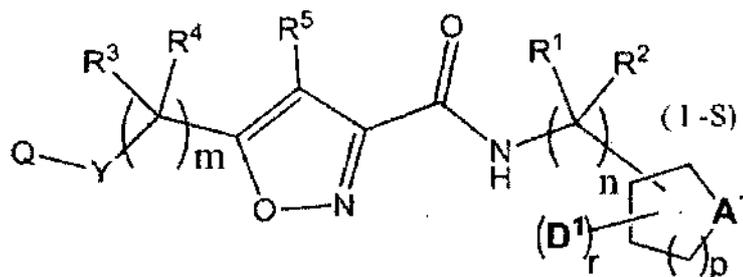
(N,N-dimetilcarboamida)-3-tienilmetilo, un grupo 4-metil-3-tienilmetilo, un grupo 4-trifluorometil-3-tienilmetilo, un grupo 4-metoxi-3-tienilmetilo, un grupo 4-trifluorometoxi-3-tienilmetilo, un grupo 4-metiltio-3-tienilmetilo, un grupo 4-metilsulfinil-3-tienilmetilo, un grupo 4-metilsulfonil-3-tienilmetilo, un grupo 4-metoxicarbonil-3-tienilmetilo, un grupo 4-vinil-3-tienilmetilo, un grupo 4-(2',2'-difluorovinil)-3-tienilmetilo, un grupo 4-etinil-3-tienilmetilo, un grupo 4-(2'-fluoroetinil)-3-tienilmetilo, un grupo 4-fluoro-3-tienilmetilo, un grupo 4-cloro-3-tienilmetilo, un grupo 2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-ciano-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-nitro-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-carboxil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-hidroxil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metoxi-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metiltio-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metil-sulfinil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metoxicarbonil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-vinil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-etinil-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-fluoro-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-cloro-2-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-ciano-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-nitro-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-carboxil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-hidroxil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metoxi-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metiltio-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metilsulfinil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-metoxicarbonil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-vinil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-etinil-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 5-cloro-3-(1-benzofuranil)metilo, un grupo 2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-ciano-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-nitro-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-carboxil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-hidroxil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxi-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metiltio-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfinil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxicarbonil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-vinil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-etinil-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-fluoro-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-cloro-2-(1-benzotienil)metilo, un grupo 3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-ciano-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-nitro-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-carboxil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-hidroxil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N-metilcarboamida)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(N,N-dimetilcarboamida)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxi-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-trifluorometoxi-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metiltio-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfinil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metilsulfonil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-metoxicarbonil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-vinil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2',2'-difluorovinil)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-etinil-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-(2'-fluoroetinil)-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-fluoro-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo 5-cloro-3-(1-benzotienil)metilo, un grupo (metoxicarbonil)metilo, un grupo cianometilo, un grupo nitrometilo, un grupo (carboxi)metilo y un grupo hidroximetilo.

Los ejemplos de la realización del compuesto de la presente invención incluyen los siguientes compuestos de amida.

45 En la fórmula (I-s), compuestos en los que A es un grupo representado por la fórmula (III-a):



50 A<sup>1</sup> es un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, r es 0 o 1, y p es 0, 1 o 2, es decir, compuestos representados por la fórmula (I-S):



en la que Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Y, A<sup>1</sup>, D<sup>1</sup>, m, n, p y r tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente;]

5 En la fórmula (I-S), compuestos en los que n es 1, y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un átomo de hidrógeno;

En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G;

10 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

15 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo naftilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

20 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un átomo de hidrógeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G;

25 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un átomo de hidrógeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un átomo de hidrógeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo naftilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

30 En la fórmula (I-S), compuestos en los que n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un átomo de hidrógeno y R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno;

En la fórmula (I-S), compuestos en los que n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un átomo de hidrógeno y R<sup>5</sup> es un grupo hidrocarburo de C1 a C3 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre -OR<sup>7</sup> y átomos de halógeno;

35 En la fórmula (I-S), compuestos en los que n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un átomo de hidrógeno y R<sup>5</sup> es un grupo metilo;

En la fórmula (I-S), compuestos en los que n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un átomo de hidrógeno y R<sup>5</sup> es un grupo hidroximetilo;

40 En la fórmula (I-S), compuestos en los que n es 1, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son un átomo de hidrógeno y R<sup>5</sup> es un grupo fluorometilo;

En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G;

45 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

50 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo naftilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

55 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son un átomo de hidrógeno y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G;







opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

5 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son un grupo hidroximetilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo naftilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

10 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un átomo de hidrógeno, R<sup>5</sup> es un grupo hidroximetilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G;

10 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un átomo de hidrógeno, R<sup>5</sup> es un grupo hidroximetilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

15 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un átomo de hidrógeno, R<sup>5</sup> es un grupo hidroximetilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo naftilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

20 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son un grupo fluorometilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G;

25 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son un grupo fluorometilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

30 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup> son un grupo fluorometilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo naftilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

30 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un átomo de hidrógeno, R<sup>5</sup> es un grupo fluorometilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G;

35 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un átomo de hidrógeno, R<sup>5</sup> es un grupo fluorometilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

40 En la fórmula (I-S), compuestos en los que m es 1, n es 1, Y es un átomo de oxígeno, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son un átomo de hidrógeno, R<sup>5</sup> es un grupo fluorometilo, y Q es un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente un grupo naftilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B;

45 El compuesto de la presente invención puede tener un isómero derivado de un átomo de carbono asimétrico y un isómero derivado de un doble enlace y la presente invención contiene cada isómero que tiene una actividad de control de plagas de artrópodos y una mezcla de isómeros en cualquier proporción.

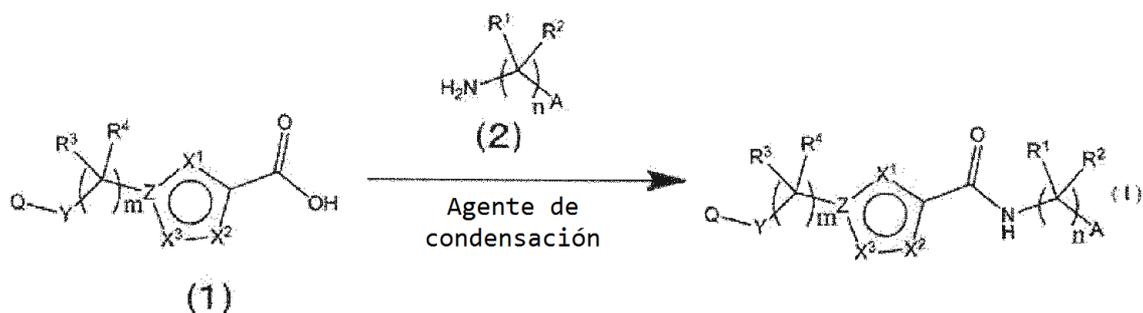
A continuación, se describirá el método para producir el compuesto de la presente invención.

50 El compuesto de la presente invención puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con los siguientes (Método de Producción 1) a (Método de Producción 7).

Los compuestos obtenidos de estos métodos de producción están de acuerdo con la presente invención en la medida en que son de fórmula (I-s) como se define en la reivindicación 1. En particular, El Método de Producción 4 se refiere a compuestos de la presente invención.

55 (Método de Producción 1)

60 El compuesto de la presente invención puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1) con un compuesto representado por la fórmula (2), en presencia de un agente de condensación;



en los que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ , Y, A, Z, Q,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

- 5 Los ejemplos del agente de condensación incluyen dicitohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)triperrolidinofosfonio.

La reacción se realiza normalmente en un disolvente, en presencia de una base según sea necesario.

- 10 Los ejemplos de la base incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico y carbonato potásico, aminas terciarias, tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina y 4-dimetilaminopiridina.

- 15 Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno, hidrocarburos, tales como hexano, éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y clorobenceno, amidas de ácido, tales como N,N-dimetilformamida, ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo, y similares.

- 20 La reacción también puede realizarse añadiendo adicionalmente 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, N-hidroxisuccinimida o similares, normalmente en cualquier proporción de 0,01 mol a 1 mol, y preferiblemente en una proporción de 0,05 a 0,2 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1), según sea necesario.

- 25 El tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de  $-20$  a  $100$  °C (con la condición de que, cuando el punto de ebullición del disolvente que debe usarse es inferior a  $100$  °C, está dentro del intervalo de  $-20$  °C al punto de ebullición del disolvente).

- 30 El compuesto representado por la fórmula (1) y el compuesto representado por la fórmula (2) pueden usarse en cualquier proporción molar, y son preferiblemente equimolares o en una proporción cercana a la misma, y por ejemplo, la proporción del compuesto representado por la fórmula (2) es de 1 a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1).

- 35 El agente de condensación puede usarse normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y la cantidad es preferiblemente de 1 a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1).

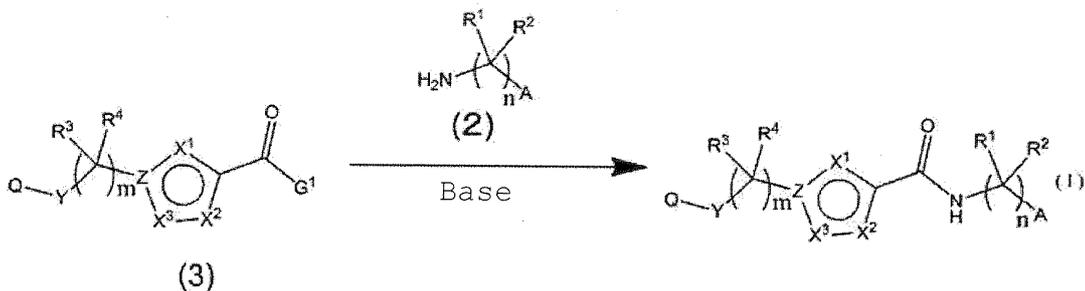
La base puede usarse normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y la cantidad es preferiblemente de 1 a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1).

- 40 Después de la finalización de la reacción, el compuesto de la presente invención puede aislarse añadiendo la mezcla de reacción a agua y después sometiéndola a una extracción con un disolvente orgánico y concentración, como operaciones posttratamiento habituales. El compuesto aislado de la presente invención también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

- 45 (Método de Producción 2)

El compuesto de la presente invención puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (3) con un compuesto representado por la fórmula (2), en presencia de una base;

- 50



en la que G<sup>1</sup> representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, etc.), y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, A, Y, Z, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

5 Los ejemplos de la base incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico y carbonato potásico, aminas terciarias, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina y 4-dimetilaminopiridina.

10 La reacción se realiza normalmente en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, dimetil éter de etilenglicol y terc-butil metil éter, hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano y octano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo, nitrilos, tales como acetonitrilo y butironitrilo, amidas de ácido, tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción está normalmente dentro del intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -20 a 100 °C.

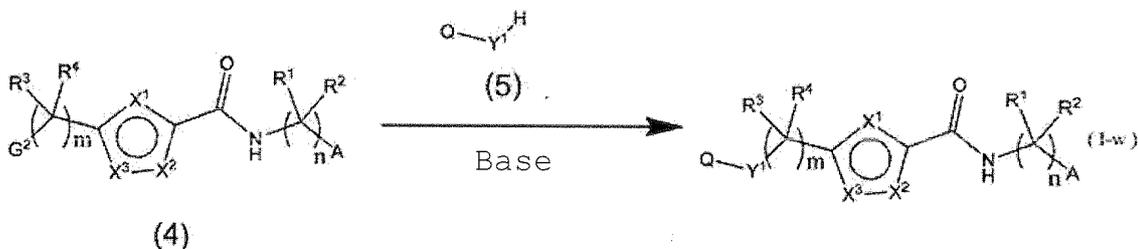
20 En la reacción anterior, el compuesto representado por la fórmula (3) y el compuesto representado por la fórmula (2) pueden usarse en cualquier proporción molar, y son preferiblemente equimolares o en una proporción cercana a la misma, y específicamente, el compuesto representado por la fórmula (2) es de 0,5 a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (3).

25 La cantidad de la base está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente en de una proporción de 1 a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (3).

30 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añade a agua, después se extrae con un disolvente orgánico y se somete a concentración como operaciones posttratamiento habituales, mediante las cuales puede aislarse el compuesto de la presente invención. El compuesto aislado de la presente invención también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

(Método de Producción 3)

35 Un compuesto representado por la fórmula (1-w) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (4) con el compuesto representado por la fórmula (5), en presencia de una base;



40 en la que G<sup>2</sup> representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo 4-toluenosulfonilo, etc.), Y<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Q, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

45 Los ejemplos de la base incluyen metales alcalinos, tales como sodio y potasio, alquilalios, tales como n-butillitio, hidruros metálicos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico, carbonatos, tales como carbonato sódico y

carbonato potásico, alcóxidos de metal alcalino, tales como t-butóxido potásico, aminas terciarias, tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina y 4-dimetilaminopiridina.

- 5 La reacción se realiza normalmente en un disolvente. Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de etilenglicol y terc-butil metil éter, hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano y octano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo, nitrilos, tales como acetonitrilo y butironitrilo, amidas de ácido, tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción está normalmente dentro del intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -20 a 100 °C.

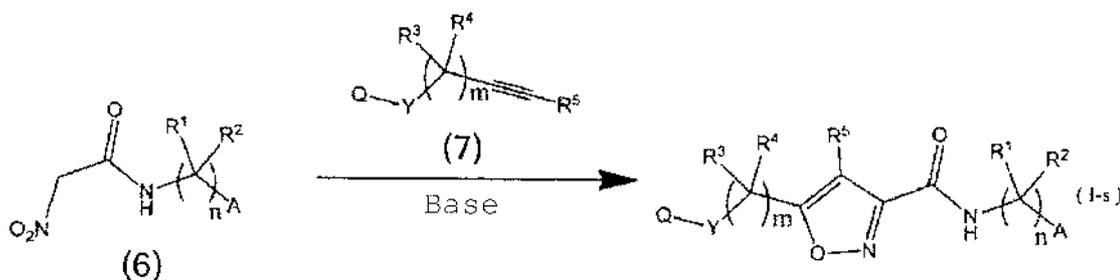
- 15 En la reacción anterior, el compuesto representado por la fórmula (4) y el compuesto representado por la fórmula (5) pueden usarse en cualquier proporción molar, y son preferiblemente equimolares o en una proporción cercana a la misma, y específicamente, el compuesto representado por la fórmula (5) es de 0,5 a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (4).

- 20 La cantidad de la base está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente en de una proporción de 1 a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (5).

- 25 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añade a agua, después se extrae con un disolvente orgánico y se somete a concentración como operaciones postratamiento habituales, mediante las cuales puede aislarse el compuesto de la presente invención. El compuesto aislado de la presente invención también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

(Método de Producción 4)

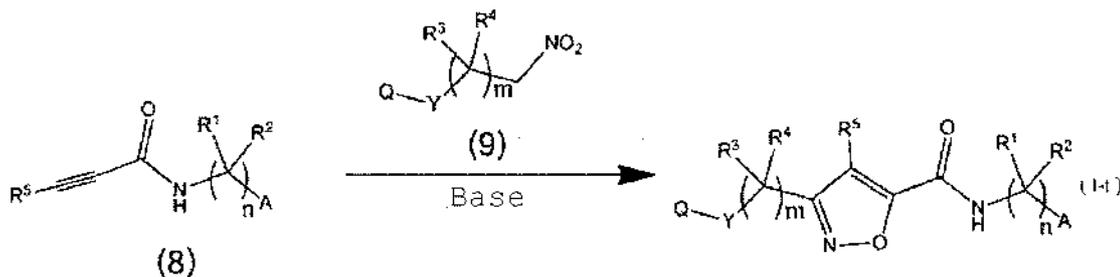
- 30 Un compuesto representado por la fórmula (I-s) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en European Journal of Organic Chemistry, de 4852 a 4860, (2006);



- 35 en el que Y, A, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Método de Producción 5)

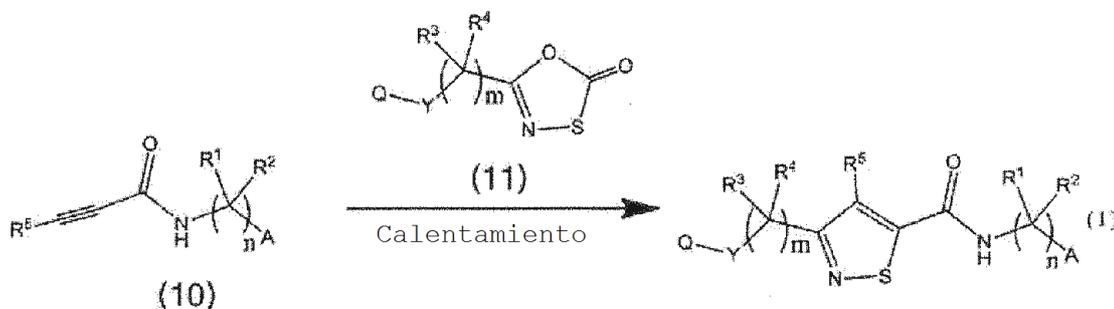
- 40 Un compuesto representado por la fórmula (I-t) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en European Journal of Organic Chemistry, de 4852 a 4860, (2006);



- 45 en el que Y, A, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Método de Producción 6)

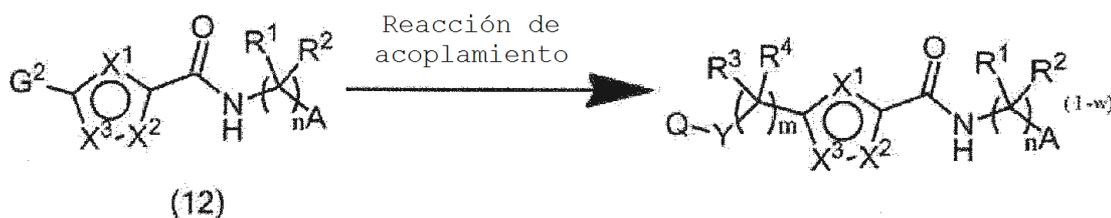
Un compuesto representado por la fórmula (I-x) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Phosphorus y Sulfur and the Related Elements, 15(2), 137-42 (1983);



en el que Y, A, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Método de Producción 7)

Un compuesto representado por la fórmula (I-w) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (12) a una reacción de acoplamiento;



en la que G<sup>2</sup> representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo toluenosulfonilo, etc.), y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Q, Y, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

Los ejemplos de la reacción de acoplamiento incluyen

(1) reacción de acoplamiento de Negishi,

(2) reacción de acoplamiento de Stille,

(3) reacción de acoplamiento de Suzuki, y

(4) otros métodos que utilizan un reactivo metálico, tales como un reactivo de Grignard, un reactivo de cobre orgánico o un reactivo de litio orgánico.

Como ejemplo, se describirá específicamente el método mediante (1) reacción de acoplamiento de Negishi.

La reacción se realiza en un disolvente, en presencia de ligando según sea necesario, normalmente en presencia de un catalizador de metal de transición, una sal de cinc inorgánico y un reactivo de metal orgánico, y normalmente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno.

Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno, hidrocarburos, tales como hexano y éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano.

Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen catalizadores de paladio, tales como acetato de paladio, dicloruro de paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio, y similares.

Los ejemplos del ligando incluyen fosfinas, tales como trimetilfosfina, triciclohexilfosfina y trifenilfosfina, sales de imidazolio, tales como cloruro de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolio, dicetonas, tales como acetilacetona y

octafluoroacetilacetona, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, y similares.

Los ejemplos de la sal de cinc inorgánica incluyen cloruro de cinc y similares.

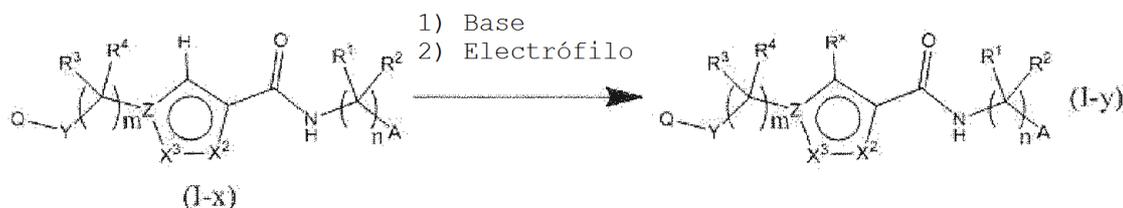
- 5 Los ejemplos del reactivo de metal orgánico incluyen haluros de magnesio orgánicos, tales como cloruro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de propilmagnesio, cloruro de butilmagnesio, bromuro de pentilmagnesio y cloruro de hexilmagnesio, y compuestos de litio orgánicos, tales como metillitio y etillitio, y similares.
- 10 El tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -20 a 100 °C (con la condición de que, cuando el punto de ebullición del disolvente que debe usarse es inferior a 100 °C, está dentro del intervalo de -20 °C al punto de ebullición del disolvente).
- 15 La cantidad del catalizador de metal de transición usada en la reacción está normalmente en una proporción de 0,001 a 0,5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (12). La cantidad del ligando está normalmente en una proporción de 0,001 a 0,5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (12). La cantidad de la sal de cinc inorgánica está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente en una proporción de 1 mol a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (12).
- 20 La cantidad del reactivo de metal orgánico está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente en una proporción de 1 mol a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (12).

25 Después de la finalización de la reacción, el compuesto de la presente invención puede aislarse añadiendo la mezcla de reacción a agua y después sometiéndola a una extracción con un disolvente orgánico y concentración, como operaciones postratamiento habituales. El compuesto aislado de la presente invención también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

30 A continuación, se describirá el método para producir un intermedio de producción del compuesto de la presente invención.

(Método de Producción 8)

35 Un compuesto representado por la fórmula (I-y) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-x) con una base y después haciendo reaccionar un electrófilo;



40 en el que R<sup>x</sup> representa un átomo de hal6geno, un grupo formilo, un grupo carboxilo o un grupo hidrocarburo de C1 a C3 que tiene opcionalmente uno o m6s átomos o grupos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos hidroxilo y átomos de hal6geno, y X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Y, A, Z, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

45 La reacción se realiza en un disolvente, normalmente en una atm6sfera de gas inerte, tal como nitr6geno.

Los ejemplos de la base incluyen amidas met6licas, tales como amida s6dica, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida s6dica, alc6xidos de metal alcalino, tales como terc-but6xido pot6sico, compuestos de litio org6nicos, tales como metillitio, etillitio, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio y 2,4,6-trimetilfenillitio, haluros de magnesio org6nicos, tales como cloruro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de propilmagnesio, cloruro de butilmagnesio, bromuro de pentilmagnesio y cloruro de hexilmagnesio y complejo de cloruro de 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilmagnesio cloruro de litio.

50 Los ejemplos del electr6filo incluyen N,N-dimetilformamida, formaldehido, paraformaldehido, acetaldehido, propionaldehido, yodometano, yodoetano, 1,2-dibromoetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1-cloropropano, 1-bromopropano, 1-yodopropano, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, tosilato de metilo, bromo, yodo, N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida, di6xido de carbono, sales de N-fluoropiridinio, tales como triflato de N-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio, y agentes de fluoraci6n electr6filos, tales como bis(tetrafluoroborato) de N-fluoro-N'-(clorometil)trietylendiamina y N-fluorobencenosulfonimida.

Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos, tales como hexano, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, y mezclas de los mismos.

5 El tiempo de reacción está normalmente dentro del intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -100 a 40 °C (con la condición de que, cuando el punto de ebullición del disolvente que debe usarse es inferior a 40 °C, está dentro del intervalo de -100 °C al punto de ebullición del disolvente).

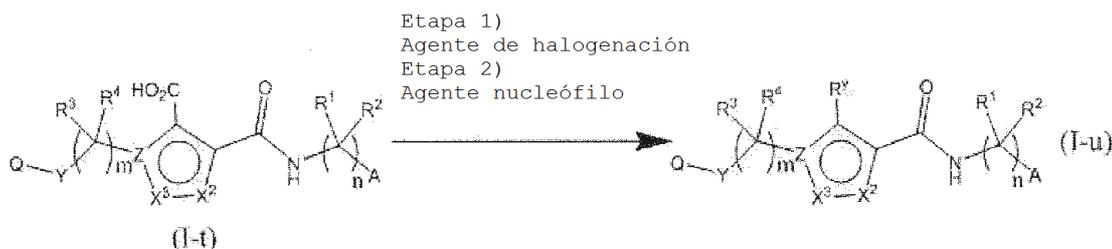
10 La cantidad de la base usada en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 2 mol a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-y).

La cantidad del electrófilo usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 mol a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-y).

15 Después de la finalización de la reacción, el compuesto de la presente invención puede aislarse añadiendo la mezcla de reacción a agua y después sometiéndola a una extracción con un disolvente orgánico y concentración, como operaciones postratamiento habituales. El compuesto aislado de la presente invención también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

20 (Método de Producción 9)

Un compuesto representado por la fórmula (I-u) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-t) con un agente de halogenación, y después haciéndolo reaccionar con un agente nucleófilo;



25 en el que  $R^y$  representa a grupo alcóxicarbonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno o un grupo carbamoilo, y  $X^2$ ,  $X^3$ , Y, A, Z, Q,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

30 La reacción se realiza en un disolvente, en presencia de N,N-dimetilformamida según sea necesario, normalmente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno.

35 Los ejemplos del agente de halogenación incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclورو de fósforo.

Los ejemplos del agente nucleófilo incluyen alcoholes de C1 a C4, tales como alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol propílico y alcohol butílico, amoniaco e hidróxido de amonio.

40 Los ejemplos del disolvente incluyen ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo, éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de etilenglicol y terc-butil metil éter, hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y heptano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno y mezclas de los mismos.

45 El tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 5 minutos a 24 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de 0 a 100 °C (con la condición de que, cuando el punto de ebullición del disolvente que debe usarse es inferior a 100 °C, está dentro del intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente).

50 La cantidad del agente de halogenación usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-t).

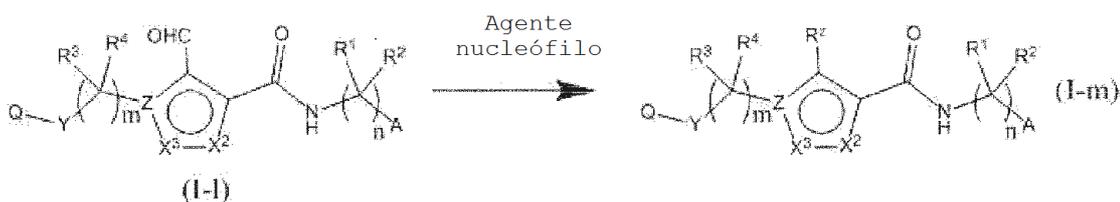
55 La cantidad de la N, N-dimetilformamida usada según sea necesario está normalmente en cualquier proporción de 0,01 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente en una proporción de 0,01 a 0,1 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-t).

La cantidad del agente nucleófilo usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 mol a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-t).

5 Después de la finalización de la reacción, el compuesto de la presente invención puede aislarse añadiendo la mezcla de reacción a agua y después sometiéndola a una extracción con un disolvente orgánico y concentración, como operaciones postratamiento habituales. El compuesto aislado de la presente invención también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

10 (Método de Producción 10)

Un compuesto representado por la fórmula (I-m) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-l) con un agente nucleófilo;



15 en el que R<sup>z</sup> representa un grupo hidrocarburo de C1 a C3 que tiene uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos hidroxilo y átomos de halógeno, y X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Y, A, Z, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

20 La reacción se realiza normalmente en un disolvente.

25 Los ejemplos del agente nucleófilo incluyen haluros de magnesio orgánicos, tales como cloruro de metilmagnesio, cloruro de etilmagnesio y cloruro de propilmagnesio, compuestos de litio orgánicos, tales como metillitio, etillitio y propillitio, hidruros metálicos, tales como borohidruro sódico, reactivos de cinc orgánicos, tales como dimetilcinc y dietilcinc, agentes de fluoración nucleófilos, tales como trifluoruro de (dietilamino)azufre y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre.

30 Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de etilenglicol y terc-butil metil éter, hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano y octano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, alcoholes, tales como alcohol metílico y alcohol etílico, y mezclas de los mismos.

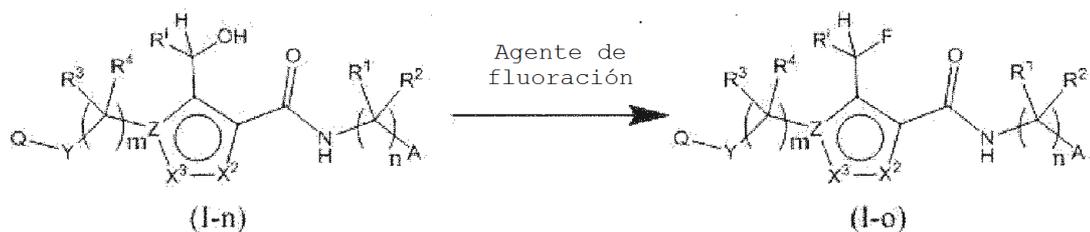
35 El tiempo de reacción está normalmente dentro del intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -40 a 60 °C (con la condición de que, cuando el punto de ebullición del disolvente que debe usarse es inferior a 60 °C, está dentro del intervalo de -40 °C al punto de ebullición del disolvente).

40 La cantidad del agente nucleófilo usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-l).

45 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añade a agua, después se extrae con un disolvente orgánico y se somete a concentración como operaciones postratamiento habituales, mediante las cuales puede aislarse el compuesto de la presente invención. El compuesto aislado de la presente invención también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

(Método de Producción 11)

50 Un compuesto representado por la fórmula (I-o) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (I-n) con un agente de fluoración;



5 en el que  $R^1$  representa un grupo hidrocarburo de C1 a C2 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno o un átomo de hidrógeno, y  $X^2$ ,  $X^3$ , Y, A, Z, Q,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

La reacción se realiza normalmente en un disolvente.

10 Los ejemplos del agente de fluoración incluyen trifluoruro de 4-terc-butil-2,6-dimetilfenilazufre (Fluolead), trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (Deoxo-Fluor), trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST), tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio (XtalFluor-E) y tetrafluoroborato de difluoro(morfolina)sulfonio (XtalFluor-M).

15 Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de etilenglicol y terc-butil metil éter, hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano y octano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y clorobenceno, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo, nitrilos, tales como acetonitrilo y butironitrilo, amidas de ácido, tales como N,N-dimetilformamida, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

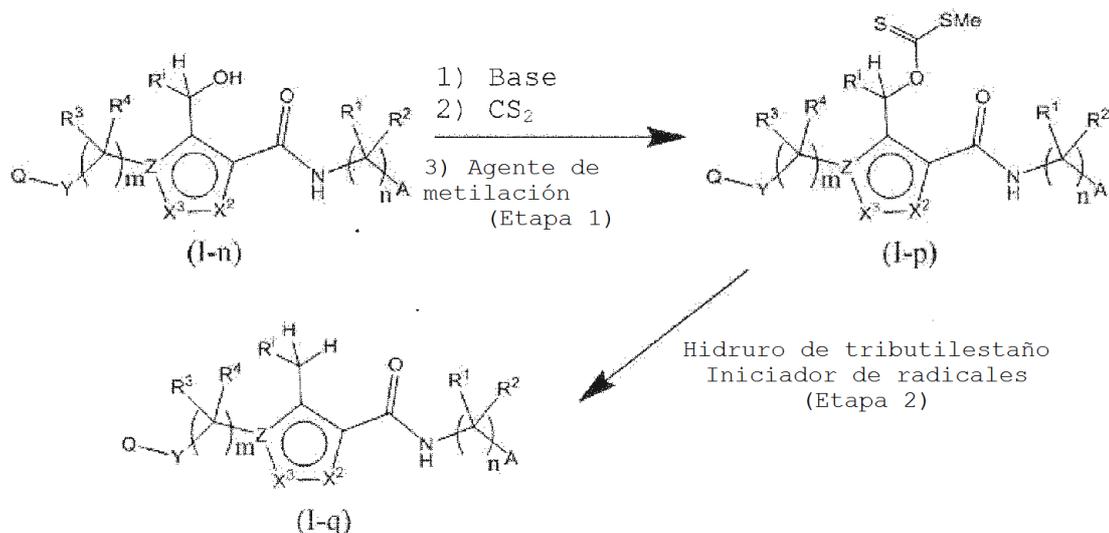
20 El tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de  $-78$  a  $100$  °C (con la condición de que, cuando el punto de ebullición del disolvente que debe usarse es inferior a  $100$  °C, está dentro del intervalo de  $-78$  °C al punto de ebullición del disolvente).

25 La cantidad del agente de reducción usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-n).

30 Después de la finalización de la reacción, el compuesto de la presente invención puede aislarse añadiendo la mezcla de reacción a ácido clorhídrico diluido o agua y después sometiéndola a una extracción con un disolvente orgánico y concentración, como operaciones postratamiento habituales. El compuesto aislado de la presente invención también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

(Método de Producción 12)

35 Los compuestos representados por la fórmula (I-p) y la fórmula (I-q) pueden producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Journal of Organic Chemistry, 63, de 4011 a 4017 (1998);



en el que R<sup>1</sup> representa un grupo hidrocarburo de C1 a C2 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno o un átomo de hidrógeno, y X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Y, A, Z, Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Etapa 1)

La reacción se realiza en un disolvente, en presencia de una base y bisulfuro de carbono, normalmente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno, y adicionalmente se realiza el postratamiento con a un agente de metilación.

Los ejemplos de la base incluyen compuestos de litio orgánicos, tales como n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio y 2,4,6-trimetilfenillitio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio e hidruro sódico.

Los ejemplos del agente de metilación incluyen yoduro de metilo, sulfato de dimetilo y tosilato de metilo.

Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno, hidrocarburos, tales como hexano y éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano.

El tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 minuto a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -78 a 100 °C (con la condición de que, cuando el punto de ebullición del disolvente que debe usarse es inferior a 100 °C, está dentro del intervalo de -78 °C al punto de ebullición del disolvente).

La cantidad de la base usada en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 mol a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-n).

La cantidad del bisulfuro de carbono usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 mol a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-n).

La cantidad del agente de metilación usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente en una proporción de 1 a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-n).

Después de la finalización de la reacción, el compuesto representado por la fórmula (I-p) puede aislarse añadiendo la mezcla de reacción a ácido clorhídrico diluido o agua y después sometiéndola a una extracción con un disolvente orgánico y concentración, como operaciones postratamiento habituales. El compuesto aislado representado por la fórmula (I-p) también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

(Etapa 2)

La reacción se realiza en un disolvente, en presencia de hidruro de tributilestaño y un iniciador de radicales, normalmente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno.

Los ejemplos del iniciador de radicales incluyen compuestos azo, tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y 1,1'-azobis (ciclohexanocarbonitrilo) (ABCN), peróxidos orgánicos, tales como peróxido de di-terc-butilo y peróxido de benzoílo (BPO), trietil borano y dietil cinc.

5 Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno, hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo y clorobenceno, hidrocarburos, tales como hexano y éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano.

10 El tiempo de reacción está normalmente dentro del intervalo de 1 minuto a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de 0 a 100 °C.

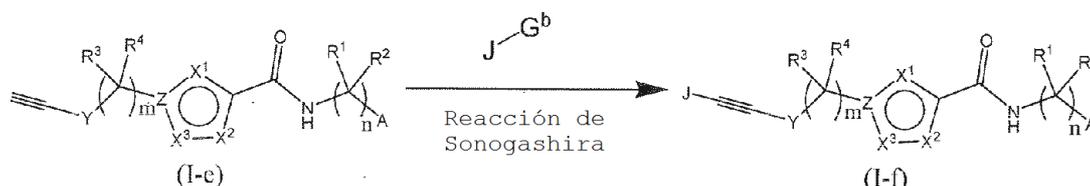
15 La cantidad del hidruro de tributilestaño usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 mol a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-p).

La cantidad del iniciador de radicales usados en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 0,01 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 0,1 mol a 1 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-p).

20 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se somete a operaciones de postratamiento habituales, tales como concentración, mediante lo cual puede aislarse el compuesto representado por la fórmula (I-p). El compuesto aislado representado por la fórmula (I-p) también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

25 (Método de Producción 13)

Un compuesto representado por la fórmula (I-f) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (I-e) y un haluro de arilo a una reacción de Sonogashira;



30 en el que J representa un grupo seleccionado entre el grupo I, G<sup>b</sup> representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, etc.), y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Y, A, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, m y n tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente. Grupo I: Un grupo que consiste en grupos indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos fenilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos naftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzofuranilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, y grupos benzotienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B.

35 La reacción se realiza en un disolvente, en presencia de un catalizador de metal de transición, una sal de cobre inorgánica, un alquino y una base, normalmente en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno.

40 Los ejemplos del catalizador de metal de transición incluyen catalizadores de paladio, tales como acetato de paladio, dicloruro de paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

45 Los ejemplos de la sal de cobre inorgánica incluyen bromuro de cobre (I) y yoduro de cobre (I).

50 Los ejemplos de la base incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico y carbonato potásico, aminas terciarias, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina y 4-dimetilaminopiridina.

Los ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno y tolueno, hidrocarburos, tales como hexano, éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano y clorobenceno, amidas de ácido, tales como N,N-dimetilformamida y ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de butilo.

5 El tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -20 a 100 °C (con la condición de que, cuando el punto de ebullición del disolvente que debe usarse es inferior a 100 °C, está dentro del intervalo de -20 °C al punto de ebullición del disolvente).

10 La cantidad del catalizador de metal de transición usada en la reacción está normalmente en una proporción de 0,001 a 0,5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-e).

15 La cantidad de la sal de cobre inorgánica usada en la reacción está normalmente en una proporción de 0,001 a 0,5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-e).

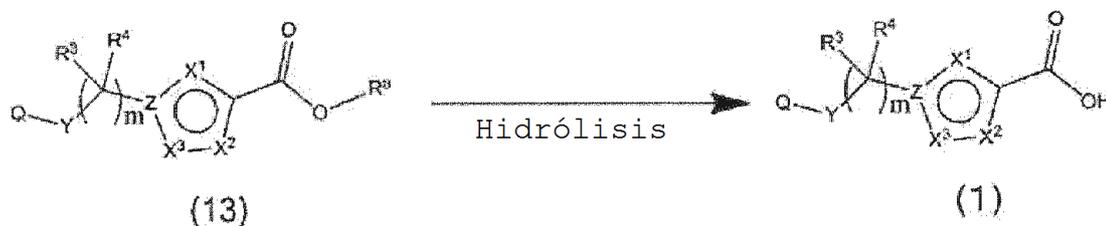
La cantidad del alquino usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 mol a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-e).

20 La cantidad de la base usada en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 mol a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (I-e).

25 Después de la finalización de la reacción, el compuesto representado por la fórmula (I-f) puede aislarse añadiendo la mezcla de reacción a agua y después sometiéndola a una extracción con un disolvente orgánico y concentración, como operaciones postratamiento habituales. El compuesto obtenido representado por la fórmula (I-f) también puede purificarse mediante operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

(Método de producción de referencia 1)

30 Un compuesto representado por la fórmula (1) puede producirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula (13) a una reacción de hidrólisis, en presencia de una base;



35 en el que R<sup>a</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo, y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Y, Z, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

40 La reacción se realiza en un disolvente orgánico, en presencia de agua. Los ejemplos del disolvente orgánico incluyen éteres, tales como 1, 4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de etilenglicol y terc-butyl metil éter, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, nitrilos, tales como acetonitrilo y butironitrilo, alcoholes, tales como metanol, etanol y propanol, y mezclas de los mismos.

45 Los ejemplos de la base incluyen hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico e hidróxido potásico.

50 El tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de 0 a 100 °C (con la condición de que, cuando el punto de ebullición del disolvente que debe usarse es inferior a 100 °C, está dentro del intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente).

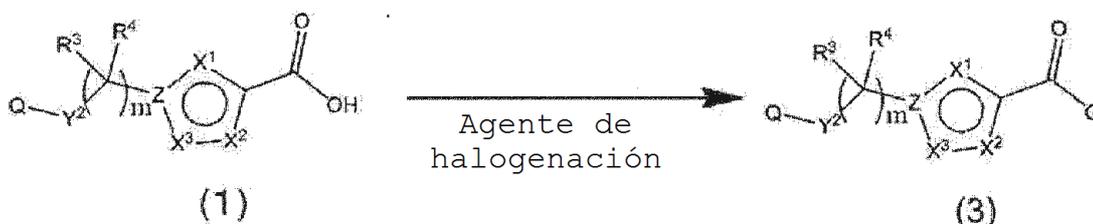
La cantidad de la base usada en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente en una proporción de 1 mol a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (13).

55 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añade a agua y se lava con un disolvente orgánico, después la capa acuosa se neutraliza con una agua ácida (ácido clorhídrico, etc.) y la mezcla se somete a una extracción con un disolvente orgánico y concentración como operaciones de postratamiento, mediante lo cual

puede obtenerse el compuesto representado por la fórmula (1). Además, el compuesto obtenido representado por la fórmula (1) se usa normalmente para la reacción en la siguiente etapa sin purificación, pero también puede purificarse mediante operaciones, tales como cromatografía y recristalización según sea necesario.

5 (Método de producción de referencia 2)

Un compuesto representado por la fórmula (3) puede producirse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (1) con un agente de halogenación;



10

en el que G representa un átomo de cloro o un átomo de bromo, Y<sup>2</sup> representa -CR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>-, un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>2</sub>-, y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Q, Z, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

15 Los ejemplos del agente de halogenación incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y oxiclورو de fósforo.

La reacción se realiza normalmente en un disolvente según sea necesario. Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, dimetil éter de etilenglicol y terc-butil metil éter, hidrocarburos alifáticos, tales como hexano y heptano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno y mezclas de los mismos.

20

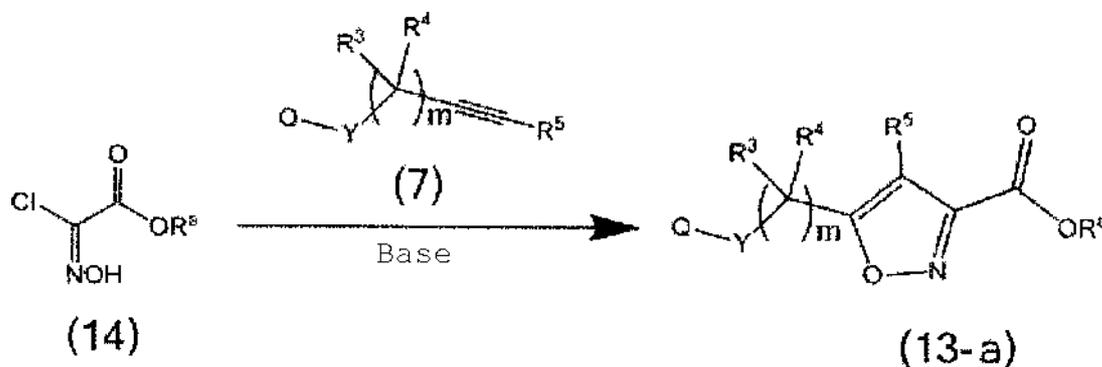
El tiempo de reacción está normalmente dentro del intervalo de 5 minutos a 24 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de 0 a 100 °C.

25 La cantidad del agente de halogenación usado en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente en una proporción de 1 a 5 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (1).

30 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se somete a operaciones de postratamiento, tales como concentración, mediante lo cual puede aislarse el compuesto representado por la fórmula (3). El compuesto aislado representado por la fórmula (3) se usa normalmente para la reacción en la siguiente etapa sin purificación, pero puede purificarse por destilación o similar según sea necesario.

35 (Método de producción de referencia 3)

El compuesto (13-a) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Journal of Chemical Society, Perkin Trans., 14, 1716, (2001);



40

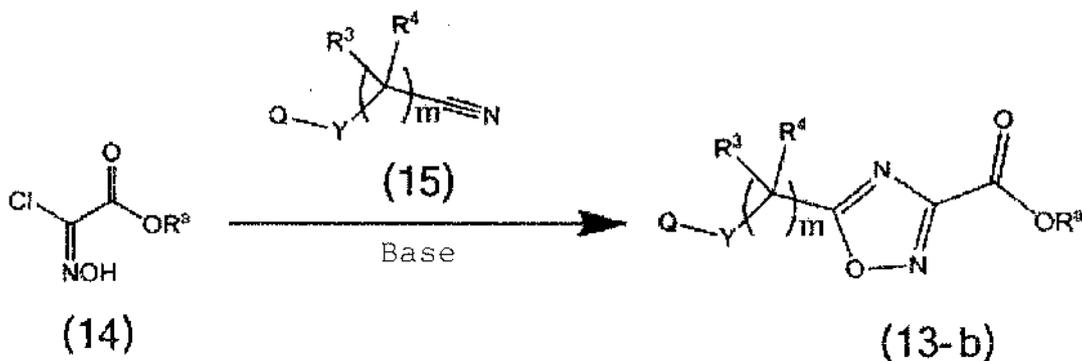
en el que R<sup>9</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo, e Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

45

(Método de producción de referencia 4)

El compuesto (13-b) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Journal of Chemical Society, Perkin Trans., 14, 1716, (2001);

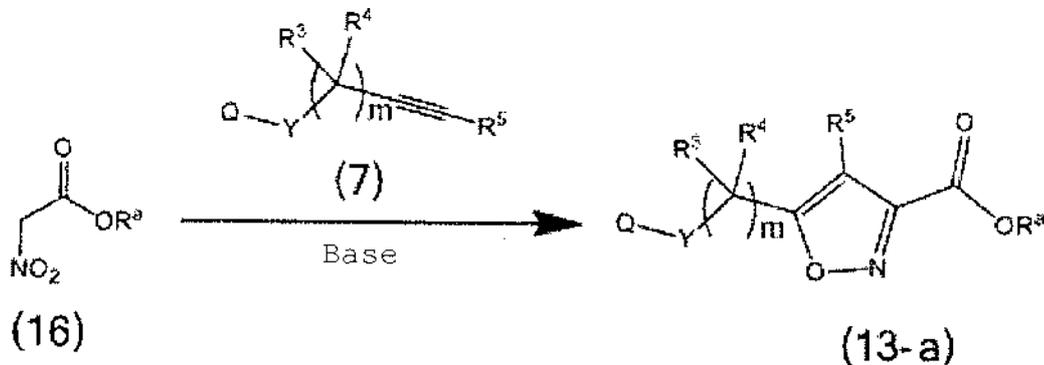
5



10 en el que R<sup>a</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo, e Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Método de producción de referencia 5)

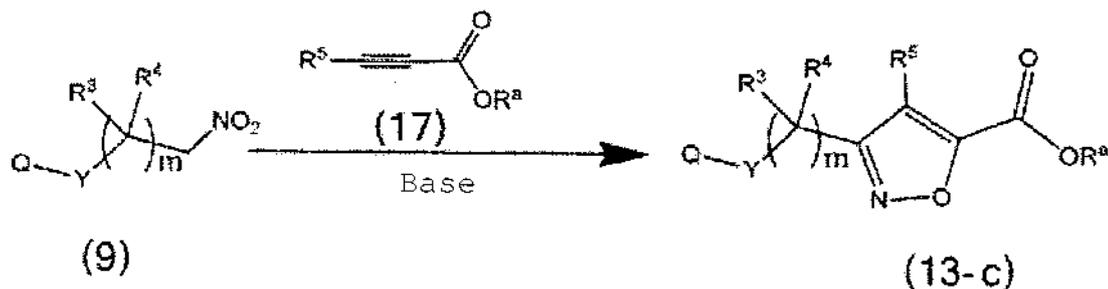
15 El compuesto (13-a) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en European Journal of Organic Chemistry, de 4852 a 4860, (2006);



20 en el que R<sup>a</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo, e Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Método de producción de referencia 6)

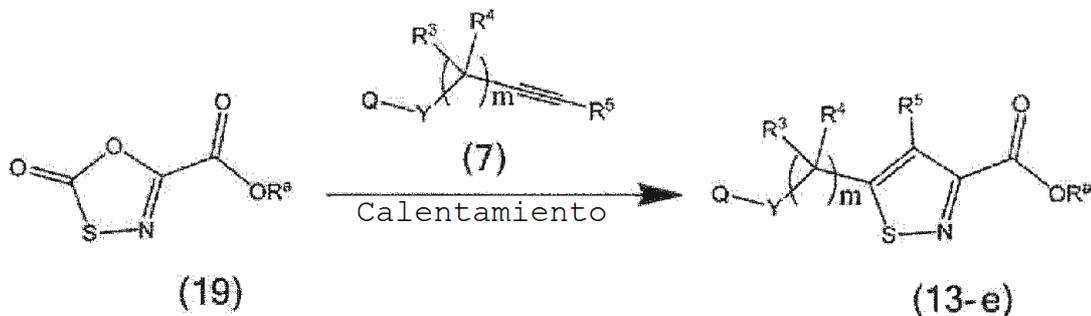
25 El compuesto (13-c) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en European Journal of Organic Chemistry, de 4852 a 4860, (2006);



30 en el que R<sup>a</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo, e Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Método de producción de referencia 7)

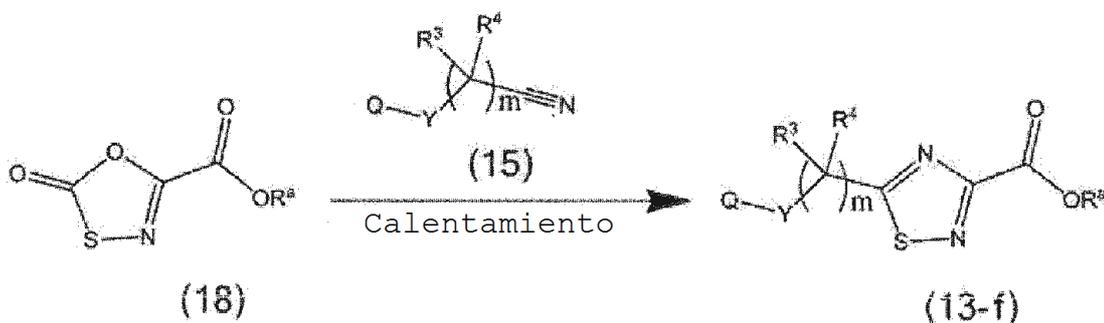
- 5 El compuesto (13-e) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Phosphorus y Sulfur and the Related Elements, 15(2), 137-42 (1983);



- 10 en el que R<sup>a</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo, e Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Método de producción de referencia 8)

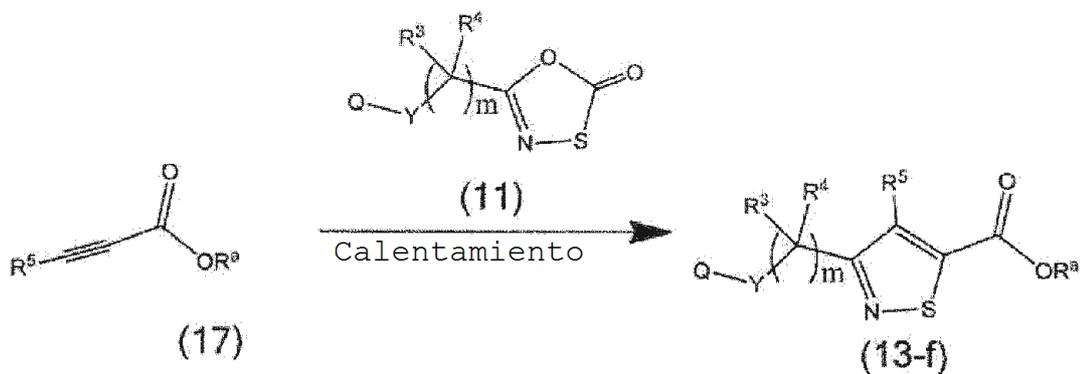
- 15 El compuesto (13-f) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Journal of Organic Chemistry, 39, de 962 a 964, (1974);



- 20 en el que R<sup>a</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo, e Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Método de producción de referencia 9)

- 25 El compuesto (13-f) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Phosphorus y Sulfur and the Related Elements, 15(2), 137-42 (1983);



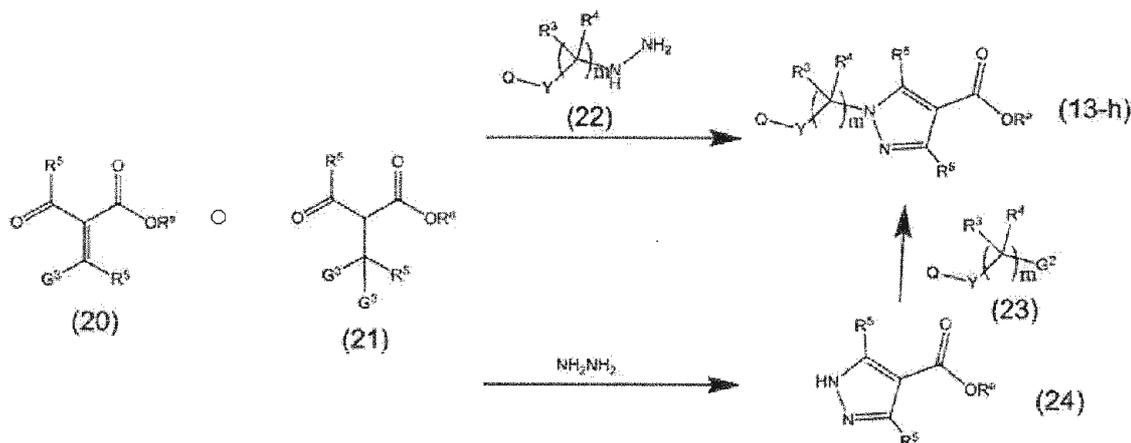
en el que R<sup>a</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo, e Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

5

(Método de producción de referencia 10)

El compuesto (13-h) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Tetrahedron, 69, de 8564 a 8571 (2013);

10

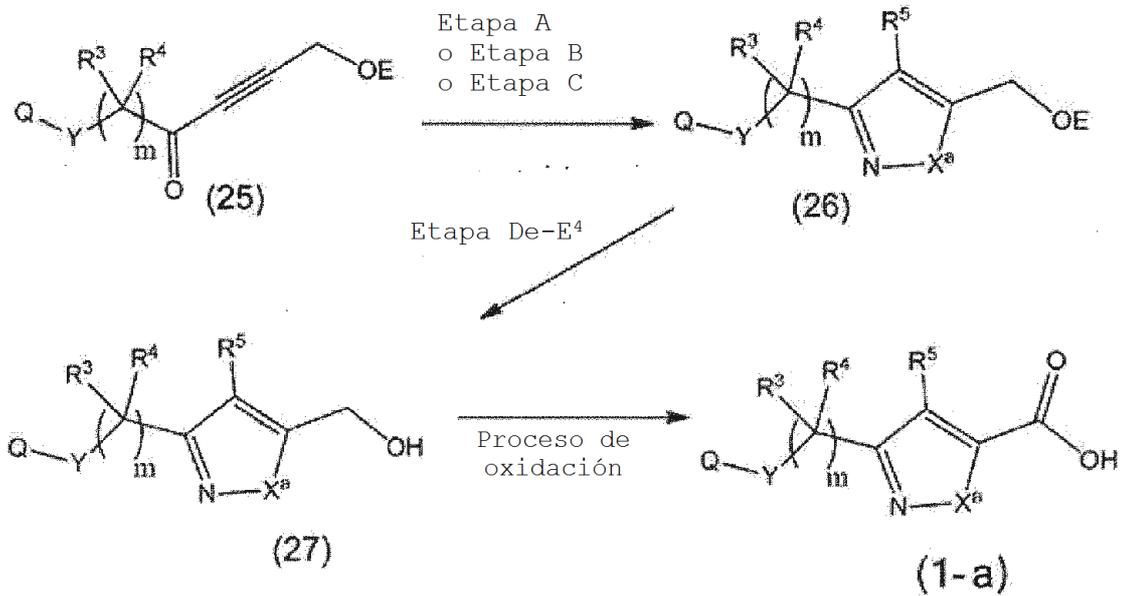


en el que G representa un grupo metoxi o un grupo etoxi, R<sup>a</sup> representa un grupo metilo o un grupo etilo, y G<sup>2</sup>, Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente. (Método de producción de referencia 11)

15

El compuesto (1-a) entre los compuestos (1) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada en el siguiente esquema, por ejemplo, produciendo el compuesto (27) de acuerdo con un método descrito en el documento WO2005068432 y después sometiendo el compuesto (27) a un proceso de oxidación de acuerdo con un método descrito en Advanced organic chemistry, cuarta edición, parte B, de 747 a 809 (2001, Kluwer Academic/Plenum Publishers);

20

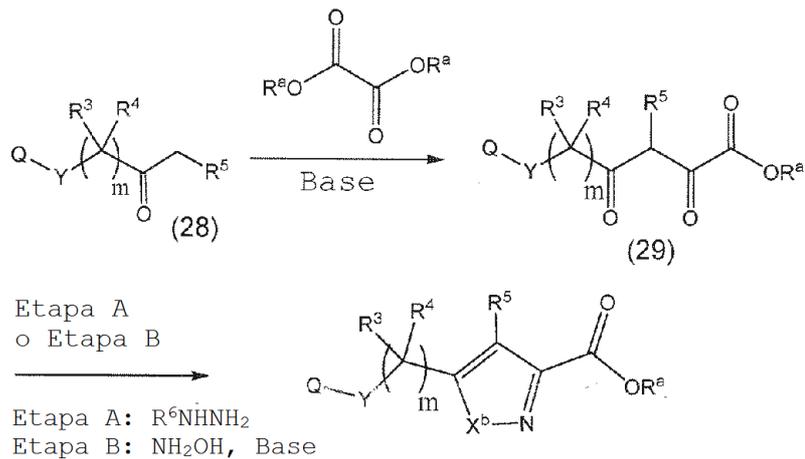


Etapa A: R<sup>6</sup>NHNH<sub>2</sub>                      X<sup>a</sup>=NR<sup>6</sup>  
 Etapa B: NH<sub>2</sub>OH, Base                      X<sup>a</sup>=O  
 Etapa C: NH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H, Base, NaSH                      X<sup>a</sup>=S

5 en el que E representa un grupo protector (por ejemplo, un grupo tetrahidropiran-2-ilo, un grupo t-butildimetilsilo, etc.), X<sup>a</sup> representa un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o NR<sup>6</sup>, y R<sup>a</sup>, X<sup>2</sup>, Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

10 (Método de producción de referencia 12)

15 El compuesto (13-i) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23, de 273 a 280 (2013);



X<sup>b</sup> = NR<sup>6</sup>                      (13-i)  
 X<sup>b</sup> = O

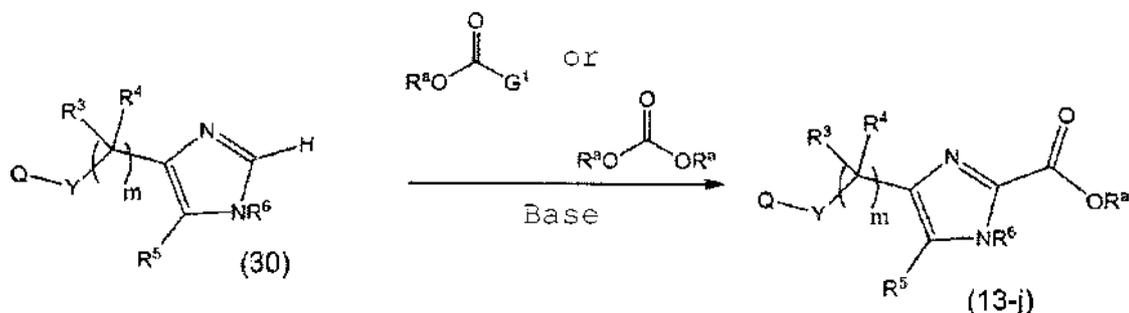
20 en el que X<sup>b</sup> representa un grupo oxígeno o NR<sup>6</sup>, y R<sup>a</sup>, Y, Q, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

25

(Método de producción de referencia 13)

El compuesto (13-j) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Heterocycles, 23, 1759, (1985);

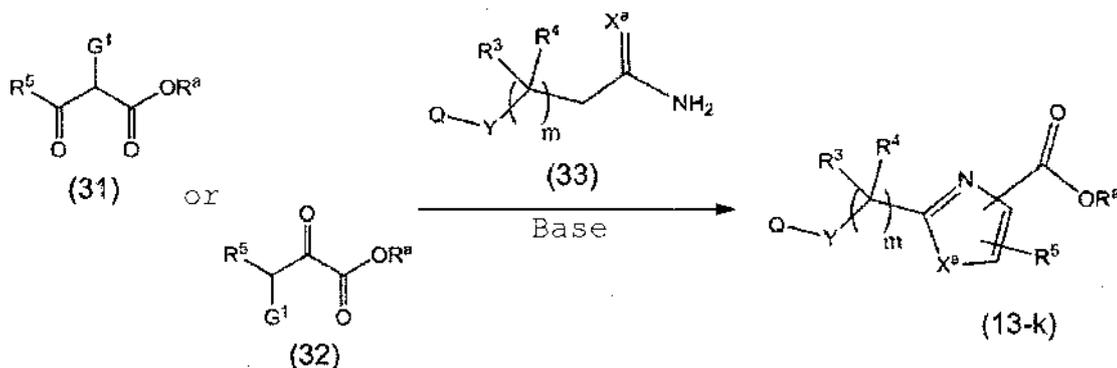
5



en el que  $G^1$ ,  $R^a$ ,  $Y$ ,  $Q$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $m$  tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

10 (Método de producción de referencia 14)

El compuesto (13-k) entre los compuestos (13) puede producirse, por ejemplo, de acuerdo con una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en el documento JP-A-2001-58979;



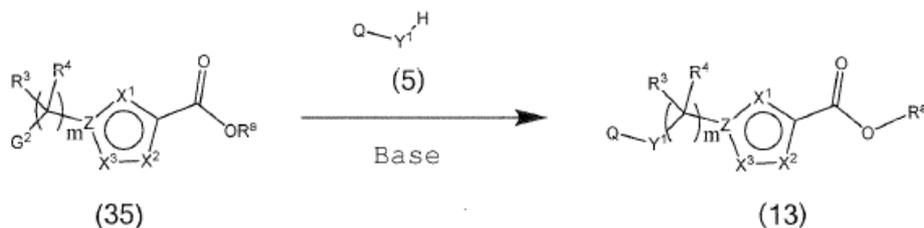
15

en el que  $G^1$ ,  $R^a$ ,  $X^a$ ,  $Y$ ,  $Q$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $m$  tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

(Método de producción de referencia 15)

20

Un compuesto representado por la fórmula (13) puede producirse haciendo reaccionar un compuesto representado por la fórmula (35) con el compuesto representado por la fórmula (5), en presencia de una base;



25

en los que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $Y^1$ ,  $Z$ ,  $G^2$ ,  $Q$ ,  $R^a$ ,  $R^3$ ,  $R^a$  y  $m$  tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

La reacción se realiza normalmente en un disolvente, en presencia de una base.

30

Los ejemplos de la base incluyen metales alcalinos, tales como sodio y potasio, alquilalios, tales como n-butillio, hidruros metálicos, tales como hidruro sódico e hidruro potásico, carbonatos, tales como carbonato sódico y carbonato potásico, alcóxidos de metal alcalino, tales como t-butóxido potásico, aminas terciarias, tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, y compuestos aromáticos que contienen nitrógeno, tales como piridina y 4-dimetilaminopiridina.

35

Los ejemplos del disolvente incluyen éteres, tales como 1,4-dioxano, tetrahydrofurano, dimetil éter de etilenglicol y terc-butil metil éter, hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano y octano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo, nitrilos, tales como acetonitrilo y butironitrilo, amidas de ácido, tales como N, N-dimetilformamida, sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido y mezclas de los mismos.

El tiempo de reacción está normalmente dentro del intervalo de 5 minutos a 72 horas, y la temperatura de reacción está normalmente dentro del intervalo de -20 a 100 °C.

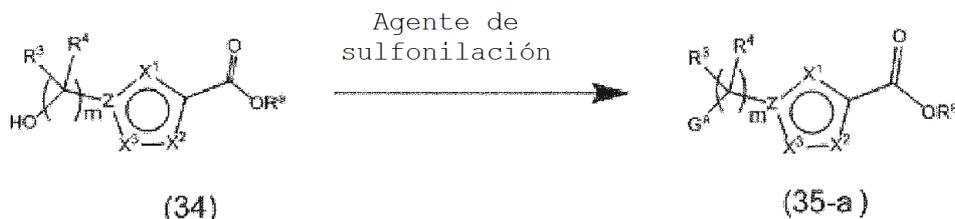
10 En la reacción anterior, el compuesto representado por la fórmula (35) y el compuesto representado por la fórmula (5) pueden usarse en cualquier proporción molar, y son preferiblemente equimolares o en una proporción cercana a la misma, y específicamente, el compuesto representado por la fórmula (5) está en una proporción de 0,5 a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (35).

15 La cantidad de la base usada en la reacción está normalmente en cualquier proporción de 1 mol a una cantidad en exceso, y preferiblemente de 1 a 3 mol, basado en 1 mol del compuesto representado por la fórmula (35).

20 Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añade a agua, después se extrae con un disolvente orgánico y se somete a concentración como operaciones posttratamiento habituales, mediante las cuales puede aislarse el compuesto de la presente invención. El compuesto aislado de la presente invención también puede purificarse por operaciones, tales como cromatografía, recristalización y destilación.

(Método de producción de referencia 16)

25 El compuesto (35-a) entre los compuestos (35) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Journal of Chemical Society, Parkin Trans1, de 206 a 215 (2001);

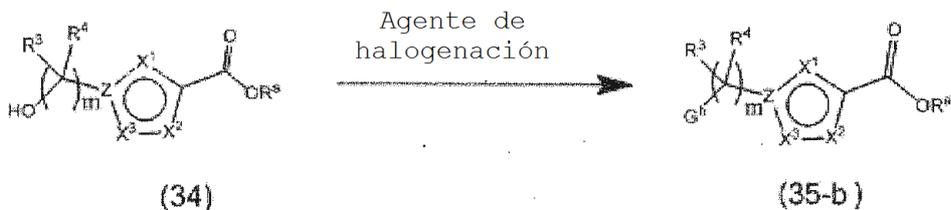


30 en el que G<sup>a</sup> representa un grupo saliente (por ejemplo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi, un grupo 4-toluenosulfoniloxi, etc.), y X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Z, R<sup>a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

35 (Método de producción de referencia 17)

El compuesto (35-b) entre los compuestos (35) puede producirse, por ejemplo, mediante una ruta mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Chemistry-A European Journal, de 993 a 1005 (2001);

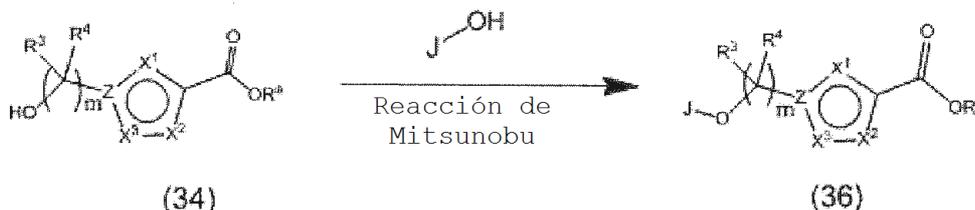
40



en los que X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, Z, G<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y m tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

45 (Método de producción de referencia 18)

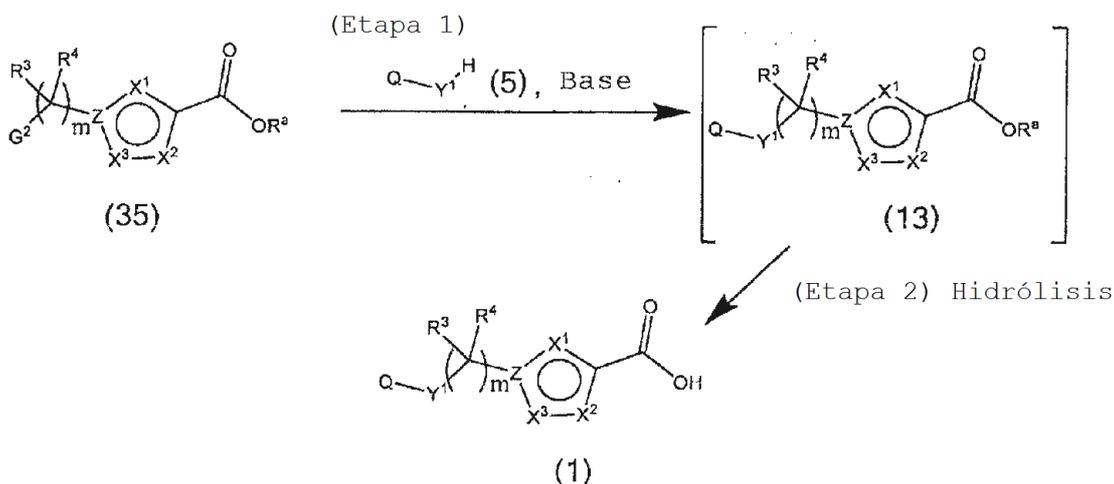
El Compuesto (36) puede producirse, por ejemplo, mediante una reacción de Mitsunobu mostrada mediante el siguiente esquema de acuerdo con un método descrito en Strategic Applications of named reactions in organic synthesis, de 294 a 295 (2005, Elsevier Academic Press);



en los que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $Z$ ,  $J$ ,  $R^a$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $m$  tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

5 (Método de producción de referencia 19)

Un compuesto representado por la fórmula (1) puede producirse convirtiendo un compuesto representado por la fórmula (35) en un compuesto representado por la fórmula (13) de acuerdo con un método descrito en el Método de Producción de Referencia 15 y después sometiéndolo a una reacción de hidrólisis de acuerdo con el método descrito en el Método de Producción de Referencia 1. En ese momento, no es necesario purificar el compuesto representado por la fórmula (13);



15 en los que  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $Y^1$ ,  $Z$ ,  $G^2$ ,  $Q$ ,  $R^a$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $m$  tienen el mismo significado que se ha descrito anteriormente.

La plaga de artrópodos sobre la cual el compuesto de la presente invención y los otros compuestos y composiciones desvelados en el presente documento tienen un efecto de control incluye plagas de insectos y plagas de ácaros. Más específicamente, los ejemplos incluyen aquellos mostrados a continuación.

20 Plagas de hemípteros: Delphacidae tales como *Laodelphax striatellus*, *Nilaparvata lugens* y *Sogatella furcifera*, Deltocephalidae tales como *Nephotettix cincticeps* y *Nephotettix virescens*, Aphididae tales como *Aphis gossypii* y *Myzus persicae*, Pentatomidae tales como *Nezara antennata*, *Riptortus clavatus*, *Eysarcoris lewisi*, *Eysarcoris parvus*, *Plautia stali*, *Halyomorpha mista*, *Stenotus rubrovittatus* y *Trigonotylus ruficornis*, Aleyrodidae tales como *Trialeurodes vaporariorum* y *Bemisia argentifolii*, Coccoidea tales como *Aonidiella aurantii*, *Comstockaspis perniciosus*, *Unaspis citri*, *Ceroplastes rubens* y *Icerya purchasi*, Tingidae, Cimicidae tales como *Cimex lectularius*, Psylliidae, etc.;

30 Plagas de lepidópteros: Pyralidae tales como *Chilo suppressalis*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Notarcha derogata* y *Plodia interpunctella*, Noctuidae tales como *Spodoptera litura*, *Pseudaletia separata*, *Trichoplusia* spp., *Heliothis* spp. y *Helicoverpa* spp., Pieridae tales como *Pieris rapae*, Tortricidae tales como *Adoxophyes* spp., *Grapholita molesta* y *Cydia pomonella*, Carposinidae tales como *Carposina niponensis*, Lyonetiidae tales como *Lyonetia* spp., Lymantriidae tales como *Lymantria* spp. y *Euproctis* spp., Yponomeutidae tales como *Plutella xylostella*, Gelechiidae tales como *Pectinophora gossypiella*, Arctiidae tales como *Hyphantria cunea*, Tineidae tales como *Tinea translucens* y *Tineola bisselliella*, etc.;

35 Plagas de dípteros: *Culex* spp. tales como *Culex pipiens pallens*, *Culex tritaeniorhynchus* y *Culex quinquefasciatus*, *Aedes* spp. tales como *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, *Anopheles* spp. tales como *Anopheles sinensis*, *Chironomidae*, *Muscidae* tales como *Musca domestica* y *Muscina stabulans*, *Calliphoridae*, *Sarcophagidae*, *Fannia*

canicularis, Anthomyiidae tales como *Delia platura* y *Delia antiqua*, Agromyzidae tales como *Liriomyza trifolii*, Tephritidae, Drosophilidae, Phoridae tales como *Megaselia spiracularis*, Psychodidae tales como *Clogmia albipunctata*, Simuliidae, Tabanidae, Stomoxyidae, etc.;

- 5 Plagas de coleópteros: Diabrotica spp. tales como *Diabrotica virgifera virgifera* y *Diabrotica undecimpunctata howardi*, Scarabaeidae tales como *Anomala cuprea* y *Anomala rufocuprea*, Curculionidae tales como *Sitophilus zeamais*, *Lissorhoptrus oryzophilus* y *Callosobruchus chinensis*, Tenebrionidae tales como *Tenebrio molitor* y *Tribolium castaneum*, Chrysomelidae tales como *Oulema oryzae*, *Aulacophora femoralis*, *Phyllotreta striolata* y *Leptinotarsa decemlineata*, Dermestidae tales como *Dermestes maculatus*, Anobiidae, Epilachna tales como *Epilachna vigintioctopunctata*, Lyctidae, Bostrychidae, Ptinidae, Cerambycidae y *Paederus fuscipes*, etc.;

Plagas de dictiópteros: *Blattella germanica*, *Periplaneta fuliginosa*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta brunnea*, *Blatta orientalis*, etc.

- 15 Plagas de tisanópteros: *Thrips palmi*, *Thrips tabaci*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella intonsa*, etc.;

Plagas de himenópteros: Formicidae tales como *Monomorium pharaonis*, *Formica fusca japonica*, *Ochetellus glaber*, *Pristomyrmex pungens* y *Pheidole noda*, Vespidae, Bethyilidae, Tenthredinidae tales como *Athalia japonica*, etc.;

- 20 Plagas de ortópteros: Gryllotalpidae, Acrididae, Gryllidae, etc.;

Plagas de sifonápteros: *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Pulex irritans*, *Xenopsylla cheopis*, etc.

- 25 Plagas de anopluros: *Pediculus humanus corporis*, *Phthirus pubis*, *Haematopinus eurysternus*, *Dalmalinia ovis*, *Haematopinus suis*, etc.;

Plagas de isópteros: termitas subterráneas tales como *Reticulitermes speratus*, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes hesperus*, *Reticulitermes virginicus*, *Reticulitermes tibialis* y *Heterotermes aureus*, termitas de madera seca tales como *Incisitermes minor*, termitas de madera húmeda tales como *Zootermopsis nevadensis*, etc.;

- 30 Plagas de ácaros: Tetranychidae tales como *Tetranychus urticae*, *Tetranychus kanzawai*, *Panonychus citri*, *Panonychus ulmi* y *Oligonychus* spp., Eriophyidae tales como *Aculops lycopers*, *Aculops pelekassi* y *Aculus schlechtendali*, Tarsonemidae tales como *Polyphagotarsonemus latus*, Tenuipalpidae, Tuckerellidae, Ixodidae tales como *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis flava*, *Dermacentor variabilis*, *Haemaphysalis flava*, *Dermacentor taiwanicus*, *Ixodes ovatus*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes scapularis*, *Boophilus microplus*, *Amblyomma americanum* y *Rhipicephalus sanguineus*, Acaridae tales como *Tyrophagus putrescentiae*, Dermatophagoides tales como *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*, Cheyletidae tales como *Cheyletus eruditus*, *Cheyletus malaccensis* y *Cheyletus moorei*, *Ornithonyssus bacoti*, *Ornithonyssus sylvarum*, Dermanyssidae tales como *Dermanyssus gallinae*, Trombiculidae tales como *Leptotrombidium akamushi*, etc.;

Arañas: *Chiracanthium japonicum*, *Latrodectus hasseltii*, etc.;

- 45 Quilópodos: *Thereuonema hilgendorfi*, *Scolopendra subspinipes*, etc.;

Diplópodos: *Oxidus gracilis*, *Nedyopus tambanus*, etc.;

Isópodos: *Armadillidium vulgare*, etc.

- 50 El agente de control de plagas de artrópodos de la presente invención contiene el compuesto de la presente invención y un vehículo inerte. En la presente invención, un vehículo inerte se refiere a un difusor, un diluyente y similares usados en la prevención de epidemias y en el campo de la agricultura. El agente de control de plagas de artrópodos de la presente invención se obtiene normalmente mezclando el compuesto de la presente invención y un vehículo inerte tal como un vehículo sólido, un vehículo líquido o un vehículo gaseoso, y añadiendo un tensioactivo u otros auxiliares para la formulación como sean necesarios, para formular en concentrados emulsionables, formulaciones oleosas, formulaciones de polvo, gránulos, polvo humectable, fluido, formulaciones de microcápsulas, aerosoles, agentes humeantes, cebos venenosos, formulaciones de resina y similares. Estas formulaciones normalmente contienen el compuesto de la presente invención en una cantidad del 0,01 al 95 % en peso.

- 60 Los ejemplos del vehículo sólido que se usa en la formulación incluyen polvos finos y gránulos de arcillas (arcilla de caolín, tierra de diatomeas, bentonita, arcilla Fubasami, arcilla ácida, etc.), óxido de silicio hidratado sintético, talco, cerámicas, otros minerales inorgánicos (sericita, cuarzo, azufre, carbono activado, carbonato cálcico, sílice hidratada, etc.), sustancias en polvo fino y granuladas de fertilizantes químicos (sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, urea, cloruro de amonio, etc.) y similares.

65

Los ejemplos de vehículos líquidos incluyen agua, alcoholes (metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, hexanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, fenoxietanol, etc.), cetonas (acetona, metiletil cetona, ciclohexanona, etc.), hidrocarburos aromáticos (tolueno, xileno, etilbenceno, dodecibenceno, fenilxililetano, metilnaftaleno, etc.), hidrocarburos alifáticos (hexano, ciclohexano, queroseno, petróleo ligero, etc.), ésteres (acetato de etilo, acetato de butilo, miristato de isopropilo, oleato de etilo, adipato de diisopropilo, adipato de diisobutilo, acetato propilenglicol monometil éter, etc.), nitrilos (acetonitrilo, isobutironitrilo, etc.), éteres (diisopropil éter, 1,4-dioxano, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monometil éter, 3-metoxi-3-metil-1-butanol, etc.), amidas ácidas (N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, etc.), hidrocarburos halogenados (diclorometano, tricloroetano, tetracloruro de carbono, etc.), sulfóxidos (dimetilsulfóxido, etc.) y carbonato de propileno y aceites vegetales (aceite de soja, aceite de semilla de algodón, etc.).

Los ejemplos de vehículo gaseoso incluyen fluorocarbono, gas butano, GLP (gas licuado de petróleo), dimetil éter y dióxido de carbono.

Los ejemplos del tensioactivo se incluyen tensioactivos no iónicos, tales como éteres alquílicos de polioxietileno, éter de polioxietileno alquilarilo y éster de ácido graso de polietilenglicol, y tensioactivos aniónicos tales como sulfonatos de alquilo, sulfonatos de alquilobenceno y alquilsulfatos.

Los otros auxiliares para la formulación incluyen tales como agentes fijadores, dispersantes, colorantes y estabilizantes, específicamente, por ejemplo, caseína, gelatina, polisacáridos (almidón, goma arábiga, derivados de celulosa, ácido alginico, etc.), derivados de lignina, bentonita, polímeros sintéticos solubles en agua (alcohol de polivinilo, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, etc.), PAP (fosfato de ácido isopropílico), BHT (2, 6-di-terc-butil-4-metilfenol) y BHA (mezclas de 2-terc-butil-4-metoxifenol y 3-terc-butil-4-metoxifenol).

El agente de control de plagas de artrópodos de la presente invención se usa, por ejemplo, aplicándolo directamente a una plaga de artrópodos y/o una zona infestada por una plaga de artrópodos.

El método para controlar la plaga de artrópodos se lleva a cabo, por ejemplo, aplicando una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención a una plaga de artrópodos o a una zona infestada por una plaga de artrópodos, aunque el método no se limita particularmente siempre que esté en una forma en la que el compuesto de la presente invención se puede aplicar de manera sustancial. En el método para controlar plagas de artrópodos de la presente invención, el compuesto de la presente invención normalmente se usa en la forma de agente de control de plagas de artrópodos de la presente invención.

La zona infestada por plagas de artrópodos incluye campos de arroz, campos, huertos, tierras que no son de cultivo, casas y similares.

La aplicación se puede llevar a cabo mediante un método de aplicación que es el mismo que un caso convencional, siempre que el compuesto de la presente invención se pueda poner en contacto con o se pueda tomar por una plaga de artrópodos.

Los ejemplos del método de aplicación incluyen tratamiento con pulverizador, tratamiento del suelo, tratamiento de semillas y tratamiento con líquido hidropónico.

Cuando el agente de control de plagas de artrópodos de la presente invención se usa en el control de plagas de artrópodos en el campo agrícola, la cantidad de aplicación es normalmente de 1 a 10000 g de la cantidad del compuesto de la presente invención por 10000 m<sup>2</sup>. Cuando el agente de control de plagas de artrópodos de la presente invención se formula en un concentrado emulsionable, polvo humectable, fluido o similares, el agente de control de plagas normalmente se diluye con agua para la aplicación, de manera que tenga una concentración del principio activo de 0,01 a 10000 ppm, y las formulaciones de polvo, gránulos y similares normalmente se aplican tal como están.

Estas formulaciones y soluciones de formulación diluidas con agua se pueden aplicar directamente pulverizándolas sobre una plaga de artrópodos o una planta tal como cultivos que se deberían proteger frente a plagas de artrópodos, y también se puede aplicar sobre un suelo con el fin de controlar una plaga de artrópodos que infesta el suelo de tierras cultivadas.

La formulación de resina procesada en una lámina o cuerda se puede aplicar mediante un método tal como enrollarlo alrededor de los cultivos, extenderlo en las cercanías de los cultivos o extenderlo en el suelo alrededor de las raíces del cultivo.

Cuando el agente de control de plagas de artrópodos de la presente invención se usa para controlar las plagas de artrópodos que habitan en las casas, la cantidad aplicada es normalmente de 0,01 a 1000 mg en una cantidad del compuesto de la presente invención 1 m<sup>2</sup> de un área a tratar, en el caso de usarlo sobre una zona plana, y es normalmente de 0,01 a 500 mg en una cantidad del compuesto de la presente invención por 1 m<sup>3</sup> de un espacio a tratar, en el caso de usarlo en un espacio. Cuando el agente de control de plagas de artrópodos de la presente

invención se formula en un concentrado emulsionable, polvo humectable, fluido o similares, el agente de control de plagas normalmente se diluye con agua para la aplicación, de manera que tenga una concentración del principio activo de 0,1 a 1000 ppm, y las formulaciones de aceite, aerosoles, agentes humeantes, cebos venenosos y similares se aplican tal como están.

5 El compuesto de la presente invención se puede usar en las tierras de cultivo en las que crecen los siguientes cultivos.

10 Cultivos: maíz, arroz, trigo, cebada, centeno, avena, sorgo, algodón, soja, cacahuete, sarraceno, remolacha azucarera, colza, girasol, caña de azúcar, tabaco, etc.,

15 Hortalizas: hortalizas solanáceas (berenjena, tomate, pimiento verde, pimiento picante, patata, etc.), hortalizas cucurbitáceas (pepino, calabaza, calabacín, sandía, melón, etc.), hortalizas crucíferas (rábano japonés, nabo, rábano picante, colinabo, repollo chino, repollo, mostaza marrón, brócoli, coliflor, etc.), hortalizas compositáceas (bardana, flor de muerto, alcachofa, lechuga, etc.), hortalizas liliáceas (cebolla de Gales, cebolla, ajo, espárragos, etc.), hortalizas umbelíferas (zanahoria, perejil, apio, chirivía, etc.), hortalizas quenopodiáceas (espinaca, acelga, etc.), hortalizas labiáceas (menta japonesa, menta, albahaca, etc.), fresa, batata, ñame, aroide, etc.,

20 Flores;  
plantas de follaje ornamentales;

25 árboles frutales: frutas pomáceas (manzana, pera común, pera japonesa, membrillo chino, membrillo, etc.), frutas carnosas con hueso (melocotón, ciruela, nectarina, ciruela japonesa, cereza, albaricoque, ciruela pasa, etc.), plantas de cítricos (mandarina Satsuma, naranja, limón, lima, pomelo, etc.), frutos secos (castaña, nuez, avellana, almendra, pistacho, anacardo, nuez de macadamia, etc.), bayas (arándano, arándano rojo, mora, frambuesa, etc.), uva, caqui, oliva, níspero, banana, café, dátil, coco, etc.,

30 Árboles que no son árboles frutales: té, morera, árboles con flores y arbustos, árboles urbanos (fresno, abedul, cornejo, eucalipto, ginkgo, arbusto de lilas, arce, roble, álamo, árbol del amor, goma dulce china, árbol del cielo, zelvova, árbol de la vida japonés, abeto, cicuta japonesa, enebro aguja, pino, picea, tejo), etc.

Los cultivos anteriores también contienen cultivos modificados genéticamente.

35 El agente de control de artrópodos de la presente invención se puede usar como una mezcla con o en combinación con otro insecticida, miticida, nematocida, fungicida, regulador del crecimiento de la planta, herbicida o sinérgico. Los ejemplos del principio activo de dicho insecticida, miticida, nematocida, fungicida, regulador del crecimiento de la planta, herbicida y sinérgico se muestran a continuación.

40 Principios activos de insecticida

(1) Compuestos orgánicos de fósforo

45 acefato, fosfuro de aluminio, butatofos, cadusafos, cloretoxifos, clorfenvinfos, clorpirifos, metil-clorpirifos, cianofos, diazinon, DCIP(diclorodiisopropil éter), diclofention: ECP, diclorvos, DDVP, dimetoato, dimetilvinfos, disulfoton, EPN, etion, etoprofos, etrimfos, fention, MPP, fenitroton, MEP, fostiazato, formotion, fosfuro de hidrógeno, isofenfos, isoxation, malation, mesulfenfos, metidation, DMTP, monocrotofos, naled, BRP, oxideprofos, ESP, paration, fosadona, fosmet, PMP, metil-pirimifos, piridafention, quinalfos, fentoato, PAP, profenofos, propafos, protiofos, piraclorfos, salition, sulprofos, tebupirimfos, temefos, tetraclorvinfos, terbufos, tiometon, triclorfon, DEP, vamidotion, forato y cadusafos.

(2) Compuestos de carbamato

55 alanicarb, bendiocarb, benfuracarb, BPMC, carbaril, carbofuran, carbosulfan, cloetocarb, etiofencarb, fenobucarb, fenotiocarb, fenoxicarb, furatiocarb, isoprocarb, MIPC, metolcarb, metomil, metiocarb, NAC, oxamil, pirimicarb, propoxur, XMC, tiodicarb, xililcarb y aldicarb.

(3) Compuestos piretroides

60 acrinatrina, aletrina, benflutrina, beta-ciflutrina, bifentrina, cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flufenprox, flumetrina, fluvalinato, halfenprox, imiprotrina, permetrina, praletrina, piretrina, resmetrina, sigma-cipermetrina, silafluofen, teflutrina, tralometrina, transflutrina, tetrametrina, fenotrina, cifenotrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, lambda-cihalotrina, gamma-cihalotrina, furametrina, tau-fluvalinato, metoflutrina, proflutrina, dimeflutrina, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-  
65 (metoximetil)bencil (EZ)-(1RS, 3RS; 1RS 3SR)-2,2-dimetil-3-prop-1-enilciclopropanocarboxilato, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-metilbencil (EZ)-(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-2,2-dimetil-3-prop-1-enilciclopropanocarboxilato y 2,3,5,6-tetrafluoro-4-

(metoximetil)bencil (1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-2,2-dimetil-3-(2-metil-1-propenil)ciclopropanocarboxilato.

(4) Compuestos de nereistoxina

5 cartap, bensultap, tiociclam, monosultap y bisultap.

(5) Compuestos neonicotinoides

imidacloprid, nitenpiram, acetamiprid, tiametoxam, tiacloprid, dinotefuran y clotianidin.

10

(6) Compuestos de benzoil urea

clorfluazurón, bistriflurón, diafentiurón, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, teflubenzurón, triflumurón y triazurón.

15

(7) Compuestos basados en fenilpirazol

acetoprol, etiprol, fipronil, vaniliprol, piriprol y pirafluprol.

20

(8) Toxinas Bt

Esporas vivas derivadas de *Bacillus thuringiensis* y producen toxinas cristalinas y mezclas de las mismas;

(9) Compuestos de hidrazina

25

cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida.

(10) Compuestos orgánicos de cloro

30

aldrina, dieldrina, dienocloro, endosulfan y metoxicloro.

(11) Otros principios activos de insecticida lubricante de máquinas, sulfato de nicotina; avermectina B, bromopropilato, buprofezina, clorfenapir, ciantraniliprol, ciromazina, D-D(1,3-Dicloropropeno), benzoato de emamectina, fenazaquina, flupirazofos, hidropreno, metopreno, indoxacarb, metoxadiazona, milbemicina-A, pimetrozina, piridailil, piriproxifen, espinosad, sulfluramida, tolfenpirad, triazamato, flubendiamida, lepimectina, ácido arsénico, benclotiaz, cianamida de calcio, polisulfuro de calcio, clordano, DDT, DSP, flufenerim, flonicamid, flurimfen, formetanato, metam-amonio, metam-sodio, bromuro de metilo, oleato de potasio, protrifenbuto, espiromesifen, sulfoxaflor, azufre, metaflumizona, espirotetramat, pirifluquinazona, espinetoram, clorantraniliprol, tralopiril, ciantraniliprol,

40

Principios activos de miticida

acequinocil, amitraz, benzoximato, bifenaato, bromopropilato, quinometionato, clorobenzilato, CPCBS -(clorfenson), clofentezina, ciflumetofen, dicofol, etoxazol, óxido de fenbutatina, fenotiocarb, fenpiroximato, fluacripirim, fluproxifen, hexitiazox, propargita, BPPS, polinactinas, piridaben, pirimidifen, tebufenpirad, tetradifon, espiroclufen, espiromesifen, espirotetramat, amidoflumet y cienopirafen.

45

Principios activos de nematicida

50

DCIP, fostiazato, levamisol, metiisotiocianato, morantel tartarato e imicafos.

Principios activos de fungicida

compuestos fungicidas de azol tales como propiconazol, procloraz, penconazol, tebuconazol, flusilazol, diniconazol, bromuconazol, epoxiconazol, difenoconazol, ciproconazol, metconazol, triflumizol, tetraconazol, miclobutanil, fenbuconazol, hexaconazol, fluquinconazol, triticonazol, bitertanol, imazalil y flutriafol; Compuestos fungicidas de amina cíclica tales como fenpropimorf, tridemorf y fenpropidina; Compuestos fungicidas de benzimidazol tales como carbendazim, benomil, tiabendazol y metil-tiofanato; procimidona; ciprodinil; pirimetanil; dietofencarb; tiuram; fluazinam; mancozeb; iprodiona; vin-clozolin; clortalonil; captan; mepanipirim; fenpiclonil; fludioxonil; diclofluanid; folpet; cresoxim-metil; azoxistrobina; trifloxistrobina; fluoxastrobina; picoxistrobina; piraclostrobina; dimoxistrobina; piribencarb; espiroxamina; quinoxifen; fenhexamida; famoxadona; fenamidona; zoxamida; etaboxam; amisulbrom; iprovalicarb; bentiavalicarb; ciazofamid; mandipropamid; boscalid; pentiopirad; metrafenona; fluopiran; bixafen; ciflufenamid; proquinazid; isotianil y tiadinil.

60

65

Principios activos de herbicida

- (1) Compuestos herbicidas fenoxiácidos grasos  
2,4-PA, MCP, MCPB, fenotiol, mecoprop, fluroxipir, triclopir, clomeprop y naproanilida.
- 5 (2) Compuestos herbicidas de benzoato  
2,3,6-TBA, dicamba, clopiralid, picloram, aminopirialid, quinclorac y quinmerac.
- 10 (3) Compuestos herbicidas de urea  
diurón, linurón, clortolurón, isoproturón, fluometurón, isourón, tebutiurón, metabenziazurón, cumilurón, daimurón y metil-daimurón.
- 15 (4) Compuestos herbicidas de triazina  
atrazina, ameturina, cianazina, simazina, propazina, simetrina, dimetametrina, prometrina, metribuzina, triaziflam e indaziflam.
- 20 (5) Compuestos herbicidas de bupiridinio  
paraquat y diquat.
- 25 (6) Compuestos herbicidas de hidroxibenzonitrilo  
bromoxinil y ioxinil.
- 30 (7) Compuestos herbicidas de dinitroanilina  
pendimetalina, prodiamina y trifluralina.
- 35 (8) Compuestos herbicidas organofosforados  
metil-amiprofos, butamifos, bensulida, piperofos, anilofos, glifosato, glufosinato, glutosinato-P y bialafos.
- 40 (9) Compuestos herbicidas de carbamato  
di-alato, tri-alato, EPTC, butilato, bentiocarb, esprocarb, molinato, dimepiperato, swep, clorprofam, fenmedifam, fenisofam, piributicarb y asulam.
- 45 (10) Compuestos herbicidas de amidas ácidas  
propanil, propizamida, bromobutida y etobenzanid.
- (11) Compuestos herbicidas de cloroacetanilida acetoclor, alaclor, butaclor, dimetenamid,  
propaclor, metazaclor, metolaclor, pretilaclor, tenilclor y petoxamid.
- 50 (12) Compuestos herbicidas de difenil éter  
acifluorfen-sodio, bifenox, oxifluorfen, lactofen, fomesafen, clometoxinil y aclonifen.
- (13) Compuestos herbicidas de imida cíclica oxadiazon, cinidonetil, etil-carfentrazona,  
surfentrazona, pentil-flumiclorac, flumioxazina, etil-piraflufen, oxadiargil, pentoxazona, metil-flutiacet, butafenacil,  
55 benzfendizona, bencarbazona y saflufenacil.
- (14) Compuestos herbicidas de pirazol  
benzofenap, pirazolato, pirazoxifen, topamezona y pirasulfotol,  
60
- (15) Compuestos herbicidas de tricetona  
isoxaflutol, benzobiciclón, sulcotriona, mesotriona, tembotriona y tefuriltriona.
- 65 (16) Compuestos herbicidas de ariloxifenoxipropionato clodinafop-propargil, cihalofop-butilo, diclofop-metilo,

fenoxaprop-etilo, fluazifop-butilo, haloxifop-metilo y quizalofop-etilo, metamifop.

(17) Compuestos herbicidas de oxima triona aloxidim-sodio, setoxidim, butroxiidim, cletodim,

5 cloproxiidim, cicloxiidim, tepraloxoim, tralcoxiidim y profoxiidim.

(18) Compuestos herbicidas de sulfonil urea clorsulfurón, sulfometurón-metilo, metsulfurón-metilo, clorimurón-etilo, tribenurón-metilo, triasulfurón, metsulfurón-metilo, tifensulfurón-metilo, pirazosulfurón-etilo, primisulfurón-metilo, nicosulfurón, amidosulfurón, cinosulfurón, imazosulfurón, rimsulfurón, halosulfurón-metilo, prosulfurón, etametsulfurón-metilo, tifensulfurón-metilo, flazasulfurón, cilosulfamurón, flupirsulfurón, suitosulfurón, azimsulfurón, etoxisulfurón, oxasulfurón, iodossulfurón-metil-sodio, foramsulfurón, mesossulfurón-metilo, trifloxisulfurón, tritosulfurón, ortossulfamurón, flucetosulfurón y propirisulfurón.

15 (19) Compuestos herbicidas de imidazolinona imazametabenz-metilo, imazametapir, imazamox, imazapir, imazaquina e imazetapir.

(20) Compuestos herbicidas de sulfonamida flumetsulam, metosulam, diclosulam, florasulam, 20 cloransulam-metilo, penoxsulam y piroxsulam.

(21) Compuestos herbicidas de pirimidiniloibenzoato piritiobac-sodio, bispiribac-sodio, piriminobac-metilo, piri-benzoxim, piriftalida y pirimisulfan.

25 (22) Otros compuestos herbicidas

bentazon, bromacil, terbacil, clortiamid, isoxaben, dinoseb, amitrol, cinmetilin, tridifano, dalapon, diflufenzopir-sodio, ditiopir, tiazopir, flucarbazona-sodio, propoxicarbazona-sodio, mefenacet, flufenacet, fentrazamida, cafenstrol, indanofan, oxaziclomefona, benfuresato, ACN, piridato, cloridazon, norflurazon, flurtamona, diflufenican, picolinafen, beflubutamid, clomazona, amicarbazona, pinoxaden, piraclonil, piroxasulfona, tiencarbazona-metilo, aminociclopiraclor, ipfencarbazona y metiozolina.

Principios activos de sinérgico

35 piperonilo butóxido, sesamex, sulfóxido, N-(2-etilhexil)-8,9,10-trinorborn-5-eno-2,3-dicarboximida (MGK 264), N-declimidazol, WARF-antirresistente, TBPT, TPP, IBP, PSCP, yoduro de metilo (CH<sub>3</sub>I), t-fenilbutenona, dietilmaleato, DMC, FDMC, ETP y ETN.

40 Principios activos del regulador del crecimiento de la planta

etefon, cloruro de cloromequat, cloruro de mepiquat, Giberelina A representada por Giberelina A3, ácido abscísico, kinetina, benziladenina, 1,3-difenilurea, forclorfenurón, tidiazuron, ácido 4-oxo-4-(2-feniletil)aminobutírico, 5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de metilo y ácido 5-(trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carboxílico.

#### 45 Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá en mayor detalle mediante Ejemplos de Producción, ejemplos de formulación, ejemplos de ensayo, y similares. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos.

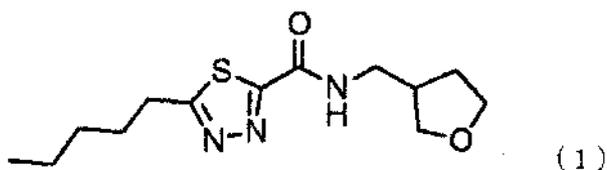
En primer lugar, se muestran más adelante Ejemplos de Producción del compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de producción 1 a 12, 43 a 57 y 235 se muestran para referencia.

55 Ejemplo de producción 1

Se añadieron N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(pent-1-inil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (400 mg, 1,43 mmol) y paladio-carbono (100 mg) a etanol (20 ml). En una atmósfera de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y después el material insoluble se retiró por filtración usando Celite. El filtrado resultante se concentró en condiciones de presión reducida y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 330 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-pentil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominada como Compuesto de la Presente Invención (1)) representado mediante la siguiente fórmula.

65



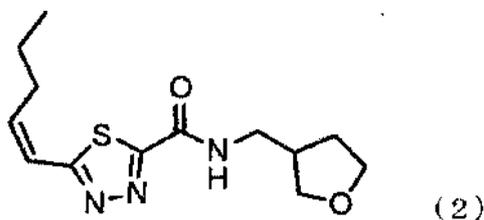
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 0,91 (t, 3H), 1,32-1,45 (m, 4H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H)

5

## Ejemplo de producción 2

Se añadieron N-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-5-(pent-1-en-1-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-carboxamida (400 mg, 1,43 mmol), paladio-carbono (100 mg) y 1-hexeno (1 ml) a etanol (20 ml). En una atmósfera de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después el material insoluble se retiró por filtración usando Celite. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 300 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ylmethyl)-5-(Z-pent-1-enil)-1,3, 4-tia diazol-2-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (2)) representado por la siguiente fórmula.

15



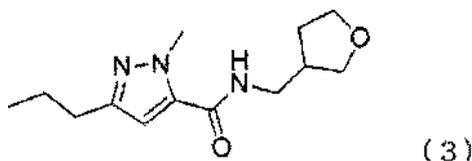
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 0,98-1,03 (m, 3H), 1,57-1,75 (m, 4H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 2H), 6,28 (dt, 1H), 6,84 (dt, 1H), 7,46 (s a, 1H)

20

## Ejemplo de producción 3

Se añadieron ácido 1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,68 g, 10 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ylmetilamina (1,38 g, 10 mmol), trietilamina (1,01 g, 10 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g, 1,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (60 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,92 g, 10 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,02 g de N-(tetrahydrofurano-3-ylmethyl)-1-metil-3-propil-1H-pirazol-5-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (3)) representado por la siguiente fórmula.

30



35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 0,96 (3H, t), 1,64-1,68 (3H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,56-2,58 (3H, m), 3,41-3,43 (2H, m), 3,61-3,63 (1H, m), 3,75-3,77 (1H, m), 3,82-3,84 (1H, m), 3,92-3,94 (1H, m), 4,11 (3H, s), 6,15 (1H, s), 6,26 (1H, s)

40

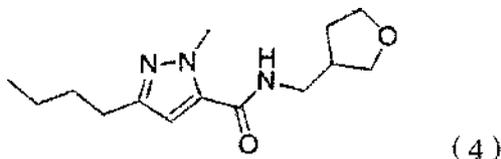
## Ejemplo de producción 4

Se añadieron ácido 1-metil-3-butyl-1H-pirazol-5-carboxílico (1,82 g, 10 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ylmetilamina (1,38 g, 10 mmol), trietilamina (1,01 g, 10 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g, 1,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (60 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,92 g, 10 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de

45

etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,31 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-1-metil-3-butil-1H-pirazol-5-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (4)) representado por la siguiente fórmula.

5

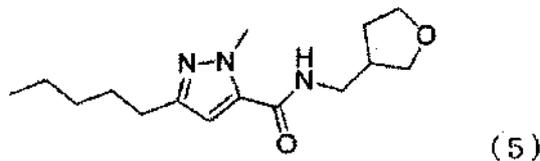


10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,93 (3H, t), 1,35-1,39 (2H, m), 1,57-1,72 (3H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,53-2,62 (3H, m), 3,42 (2H, t), 3,61-3,63 (1H, m), 3,74-3,78 (1H, m), 3,82-3,84 (1H, m), 3,92-3,94 (1H, m), 4,10 (3H, s), 6,17 (1H, s a), 6,26 (1H, s)

#### Ejemplo de producción 5

15 Se añadieron ácido 1-metil-3-pentil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,82 g, 10 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (1,38 g, 10 mmol), trietilamina (1,01 g, 10 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g, 1,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (60 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,92 g, 10 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,61 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-1-metil-3-pentil-1H-pirazol-5-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (5)) representado por la siguiente fórmula.

25

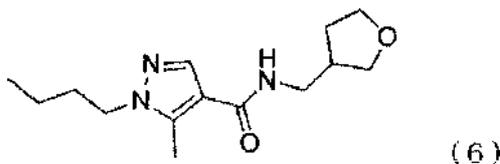


30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,90 (3H, t), 1,29-1,39 (3H, m), 1,59-1,72 (5H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,53-2,62 (2H, m), 3,42 (2H, t), 3,61-3,63 (1H, m), 3,74-3,76 (1H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 3,92-3,94 (1H, m), 4,11 (3H, s), 6,15 (1H, s a), 6,26 (1H, s)

#### Ejemplo de producción 6

35 Se añadieron ácido 1-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (1,82 g, 10 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (1,38 g, 10 mmol), trietilamina (1,01 g, 10 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g, 1,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (60 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,92 g, 10 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,11 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-1-butil-5-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (6)) representado por la siguiente fórmula.

40



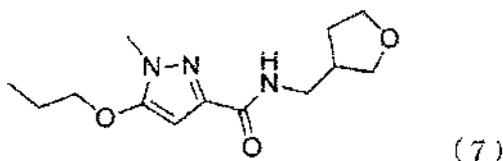
45

50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,97 (3H, t), 1,33-1,37 (2H, m), 1,65-1,73 (1H, m), 1,77-1,81 (2H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,28 (3H, s), 2,56-2,61 (1H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,57-3,60 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,86-3,90 (2H, m), 4,00 (2H, t), 6,52 (1H, s), 6,96 (1H, s a)

50

## Ejemplo de producción 7

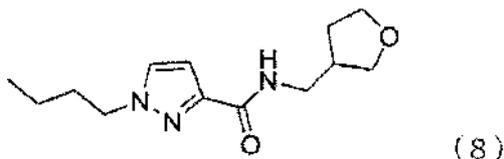
Se añadieron ácido 1-metil-5-propoxi-1H-pirazol-3-carboxílico (1,82 g, 10 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (1,38 g, 10 mmol), trietilamina (1,01 g, 10 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,15 g, 1,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (60 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,92 g, 10 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,62 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1-metil-5-propoxi-1H-pirazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (7)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,03 (3H, t), 1,66-1,71 (1H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 2,05-2,08 (1H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 3,39-3,45 (2H, m), 3,57-3,59 (1H, m), 3,65 (3H, s), 3,75-3,77 (1H, m), 3,86-3,90 (2H, m), 4,02 (2H, t), 6,04 (1H, s), 6,96 (1H, s a)

## Ejemplo de producción 8

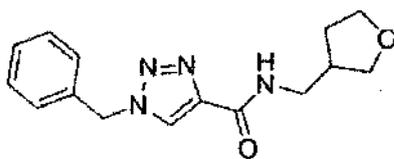
Se añadieron ácido 1-butil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,82 g, 4, 8 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,66 g, 4,8 mmol), trietilamina (0,48 g, 4,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,07 g, 0,48 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (30 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,92 g, 4,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,86 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1-butil-1H-pirazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (8)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,93 (3H, t), 1,31-1,35 (2H, m), 1,68-1,70 (1H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 3,44 (2H, t), 3,63 (1H, dd), 3,75-3,77 (1H, m), 3,81-3,86 (1H, m), 3,92-3,94 (1H, m), 4,55 (2H, t), 6,22 (1H, s a), 6,46 (1H, d), 7,46 (1H, d)

## Ejemplo de producción 9

Se añadieron ácido 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,96 g, 4,7 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,71 g, 5,2 mmol), trietilamina (1,01 g, 10 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,08 g, 0,52 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (30 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,00 g, 4,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,86 g de 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (9)) representado por la siguiente fórmula.



(9)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,54-2,59 (1H, m), 3,46 (2H, dd), 3,58 (1H, dd), 3,75 (1H, c), 3,93-3,84 (2H, m), 5,55 (2H, s), 7,41-7,27 (5H, m), 7,97 (1H, s)

5

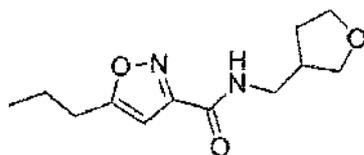
Ejemplo de producción 10

Se añadieron ácido 5-propilisoxazol-3-carboxílico (0,25 g, 1,6 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,27 g, 1,9 mmol), trietilamina (0,19 g, 1,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,19 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml).

10

Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,36 g, 1,9 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,10 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-propilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (10)) representado por la siguiente fórmula.

15



(10)

20

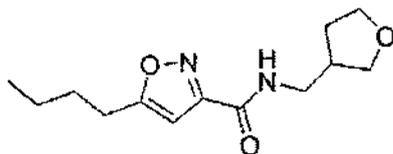
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,01 (3H, t), 1,65-1,82 (3H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,79 (2H, t), 3,41-3,52 (2H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,76-3,96 (3H, m), 6,46 (1H, s), 7,04 (1H, s a)

25 Ejemplo de producción 11

Se añadieron ácido 5-butilisoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 3,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,50 g, 3,6 mmol), trietilamina (0,36 g, 3,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,05 g, 0,36 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (20 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,69 g, 3,6 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,28 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-butilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (11)) representado por la siguiente fórmula.

30

35



(11)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,92 (3H, t), 1,34-1,36 (2H, m), 1,69-1,73 (3H, m), 2,08-2,10 (1H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 2,77-2,79 (2H, m), 3,46-3,48 (2H, m), 3,62 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 3,86-3,97 (2H, m), 6,46 (1H, s), 7,10 (1H, s a)

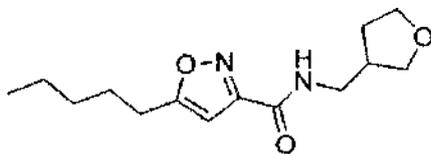
40

Ejemplo de producción 12

Se añadieron ácido 5-pentilisoxazol-3-carboxílico (0,28 g, 1,5 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,25 g, 1,8 mmol), trietilamina (0,18 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,18 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,35 g, 1,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión

45

reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,10 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-pentilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (12)) representado por la siguiente fórmula.

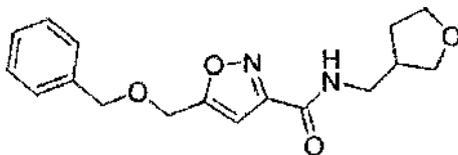


( 1 2 )

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,96-0,89 (3H, m), 1,40-1,31 (4H, m), 1,77-1,65 (3H, m), 2,09 (1H, tt), 2,61 (1H, td), 2,84-2,76 (2H, t), 3,47 (2H, dt), 3,62 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 3,97-3,86 (2H, m), 6,46 (1H, s), 7,10 (1H, s a)

## Ejemplo de producción 13

Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoazol-3-carboxílico (0,59 g, 2,5 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,39 g, 2,8 mmol), trietilamina (0,28 g, 2,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,28 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,54 g, 2,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,35 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-benciloximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (13)) representado por la siguiente fórmula.

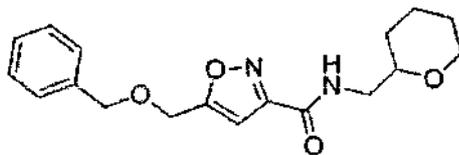


( 1 3 )

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,69 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,47-3,49 (2H, m), 3,58-3,60 (1H, m), 3,76-3,78 (1H, m), 3,84-3,95 (2H, m), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,73 (1H, d), 6,95 (1H, s a), 7,31-7,40 (5H, m)

## Ejemplo de producción 14

Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoazol-3-carboxílico (0,35 g, 1,5 mmol), tetrahydropiran-2-ilmetilamina (0,21 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,35 g, 1,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,36 g de N-(tetrahydropiran-2-ilmetil)-5-benciloximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (14)) representado por la siguiente fórmula.

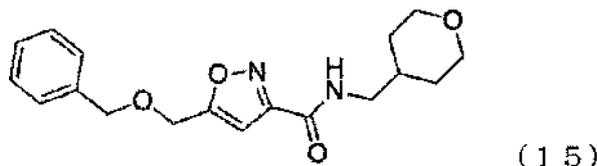


( 1 4 )

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,30-1,39 (1H, m), 1,45-1,70 (4H, m), 1,84-1,86 (1H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,68-3,71 (1H, m), 3,98-4,00 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,18 (1H, s a), 7,30-7,39 (5H, m)

## Ejemplo de producción 15

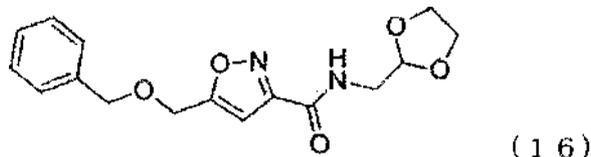
Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoazol-3-carboxílico (0,35 g, 1,5 mmol), tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,21 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,35 g, 1,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,36 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-benciloximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (15)) representado por la siguiente fórmula.



15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,36-1,40 (2H, m), 1,64-1,67 (2H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 3,35-3,40 (4H, m), 3,98-4,00 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,34-7,38 (5H, m)

## Ejemplo de producción 16

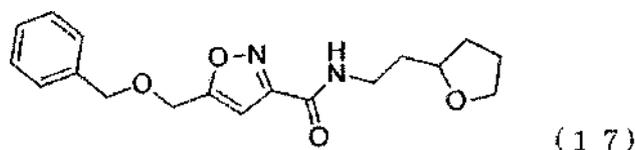
20 Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoazol-3-carboxílico (0,35 g, 1,5 mmol), 1,3-dioxolanil-2-ilmetilamina (0,19 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,35 g, 15 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,44 g de N-(1,3-dioxolanil-2-ilmetil)-5-benciloximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (16)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 3,69-3,70 (2H, m), 3,88-3,96 (2H, m), 4,00-4,02 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,65 (2H, s), 5,07 (1H, td), 6,73 (1H, d), 7,03 (1H, s), 7,33-7,38 (5H, m)

## Ejemplo de producción 17

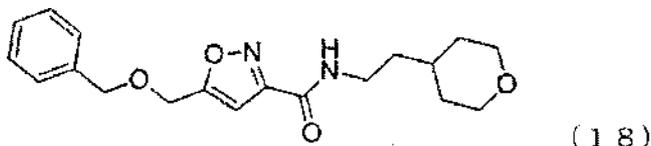
40 Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoazol-3-carboxílico (0,35 g, 1,5 mmol), 2-(tetrahydrofuran-2-yl)etilamina (0,21 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,35 g, 1,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,34 g de N-[2-(tetrahydrofuran-2-yl)etil]-5-benciloximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (17)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,50-1,55 (1H, m), 1,69-1,78 (1H, m), 1,85-1,94 (3H, m), 2,00-2,08 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,66-3,79 (2H, m), 3,92-3,96 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,29-7,39 (5H, m), 7,53 (1H, s a)

#### 5 Ejemplo de producción 18

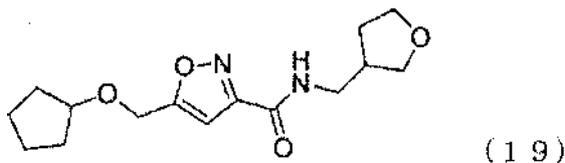
Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,35 g, 1,5 mmol), 2-(tetrahidropiran-4-il)etilamina (0,23 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,35 g, 1,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,43 g de N-[2-(tetrahidropiran-4-il)etil]-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (18)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,31-1,34 (2H, m), 1,57-1,64 (5H, m), 3,36-3,39 (2H, m), 3,48-3,50 (2H, m), 3,95 (2H, dd), 4,61 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,83 (1H, s), 7,30-7,39 (5H, m)

#### Ejemplo de producción 19

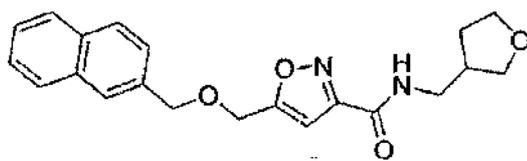
Se añadieron ácido 5-ciclopentiloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,26 g, 1,2 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,20 g, 1,5 mmol), trietilamina (0,15 g, 1,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,28 g, 1,5 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,10 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-ciclopentiloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (19)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,54-1,59 (2H, m), 1,68-1,72 (7H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,56-2,58 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,57-3,60 (1H, m), 3,75-3,78 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,03-4,04 (1H, m), 4,58 (2H, s), 6,69 (1H, s), 6,93 (1H, s a)

#### Ejemplo de producción 20

Se añadieron ácido 5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,57 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,37 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (20)) representado por la siguiente fórmula.

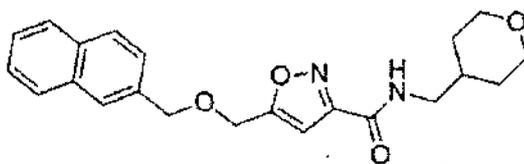


(20)

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,67-1,70 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,58-3,60 (1H, m), 3,76-3,78 (1H, m), 3,84-3,95 (2H, m), 4,69 (2H, s), 4,77 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,94 (1H, s a), 7,46-7,53 (3H, m), 7,80-7,87 (4H, m)

## Ejemplo de producción 21

10 Se añadieron ácido 5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,53 g, 2,0 mmol), tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,28 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,74 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (21)) representado por la siguiente fórmula.

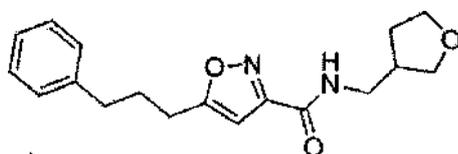


(21)

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,35-1,41 (2H, m), 1,65-1,69 (2H, m), 1,85-1,88 (1H, m), 3,34-3,42 (4H, m), 3,99 (2H, dd), 4,69 (2H, d), 4,77 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,88 (1H, s a), 7,46-7,52 (3H, m), 7,80-7,87 (4H, m)

## Ejemplo de producción 22

25 Se añadieron ácido 5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxílico (0,46 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,49 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento denominado como Compuesto de la Presente Invención (22)) representado por la siguiente fórmula.



(22)

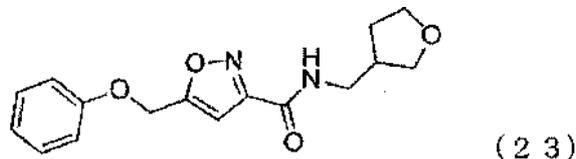
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,72 (1H, m), 2,02-2,13 (3H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,69 (2H, t), 2,80 (2H, t), 3,44-3,47 (2H, m), 3,57-3,60 (1H, m), 3,75-3,78 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 7,18-7,22 (3H, m), 7,29-7,32 (2H, m)

## Ejemplo de producción 23

45 Se añadieron ácido 5-feniloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,31 g, 1,4 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,24 g, 1,7 mmol), trietilamina (0,17 g, 1,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,17 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,33 g, 1,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre

50

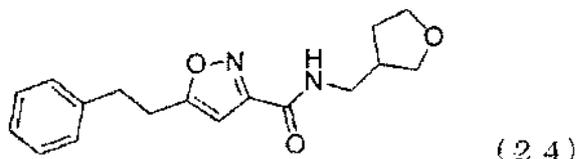
sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,15 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-feniloximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (23)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,69 (1H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,60 (1H, dd), 3,76-3,78 (1H, m), 3,85-3,87 (1H, m), 3,91-3,93 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,80 (1H, s), 6,94-6,97 (3H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 7,29-7,34 (2H, m)

#### Ejemplo de producción 24

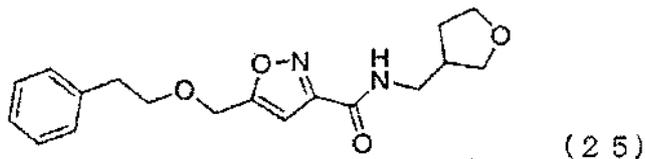
Se añadieron ácido 5-(2-feniletil)isoxazol-3-carboxílico (0,43 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,15 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(2-feniletil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (24)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,65-1,69 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 3,01-3,05 (2H, m), 3,10-3,14 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,57-3,59 (1H, m), 3,75-3,78 (1H, m), 3,85-3,87 (1H, m), 3,90-3,92 (1H, m), 6,41 (1H, s), 6,91 (1H, s a), 7,18-7,19 (2H, m), 7,22-7,24 (1H, m), 7,29-7,31 (2H, m)

#### Ejemplo de producción 25

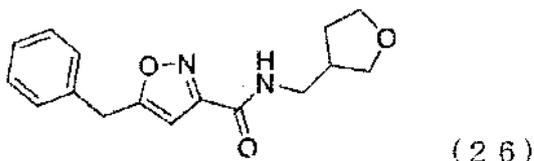
Se añadieron ácido 5-(2-feniletil)oximetilisoazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente, después la mezcla se agitó durante una noche y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,36 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(2-feniletil)oximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (25)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,65-1,69 (1H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 2,54-2,61 (1H, m), 2,92 (2H, t), 3,47 (2H, dt), 3,59 (1H, dd), 3,75-3,77 (3H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,62 (2H, d), 6,64 (1H, s), 6,92 (1H, s a), 7,21-7,24 (3H, m), 7,29-7,31 (2H, m)

## Ejemplo de producción 26

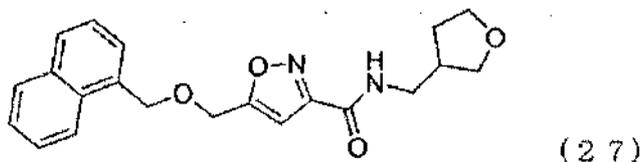
Se añadieron ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico (0,27 g, 1,3 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,22 g, 1,6 mmol), trietilamina (0,16 g, 1,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,16 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,31 g, 1,6 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,32 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-bencilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (26)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,68 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,52-2,59 (1H, m), 3,44 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,74-3,77 (1H, m), 3,82-3,93 (2H, m), 4,12 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,90 (1H, s a), 7,24-7,37 (5H, m)

## Ejemplo de producción 27

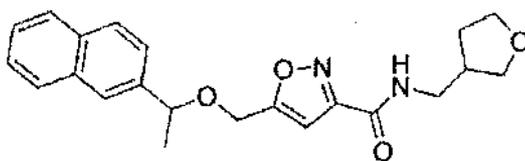
Se añadieron ácido 5-(1-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,46 g, 1,6 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,26 g, 1,9 mmol), trietilamina (0,19 g, 1,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,19 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,37 g, 1,9 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(1-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (27)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,69 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,58-3,60 (1H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,68 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 7,43-7,58 (4H, m), 7,84-7,89 (2H, m), 8,11 (1H, d)

## Ejemplo de producción 28

Se añadieron ácido 5-[1-(2-naftil)etil]oximetilisoxazol-3-carboxílico (0,59 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,42 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[1-(2-naftil)etil]oximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (28)) representado por la siguiente fórmula.

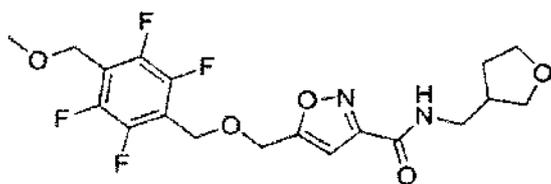


( 2 8 )

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,57 (3H, d), 1,66-1,69 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,84-3,95 (2H, m), 4,49 (2H, dd), 4,70 (1H, c), 6,69 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 7,48-7,52 (3H, m), 7,76 (1H, s), 7,84-7,89 (3H, m)

## Ejemplo de producción 29

10 Se añadieron ácido 5-(4-metoximetil-2,3,5,6-tetrafluorobencil)oximetilisoxazol-3-carboxílico (0,20 g, 0,6 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,10 g, 0,9 mmol), trietilamina (0,07 g, 0,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,07 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,13 g, 0,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,12 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-metoximetil-2,3,5,6-tetrafluorobencil)oximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (29)) representado por la siguiente fórmula.

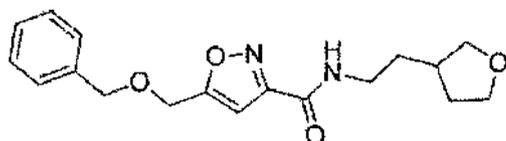


( 2 9 )

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,68 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,51-2,61 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,45 (2H, t), 3,58 (1H, dd), 3,75 (1H, dd), 3,83-3,85 (1H, m), 3,89-3,91 (1H, m), 4,57 (2H, t), 4,68 (2H, s), 4,71 (2H, t), 6,74 (1H, s), 6,94 (1H, s a)

## Ejemplo de producción 30

30 Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,35 g, 1,5 mmol), clorhidrato de 2-(tetrahidrofurano-3-il)etilamina (0,27 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,35 g, 1,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,34 g de N-[2-(tetrahidrofurano-3-il)etil]-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (30)) representado por la siguiente fórmula.



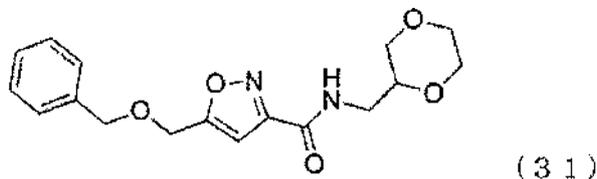
( 3 0 )

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,53-1,60 (1H, m), 1,64-1,78 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 3,39 (1H, t), 3,43-3,54 (2H, m), 3,76 (1H, c), 3,86-3,89 (1H, m), 3,94 (1H, t), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,85 (1H, s a), 7,32-7,37 (5H, m)

## Ejemplo de producción 31

45 Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,35 g, 1,5 mmol), (1,4-dioxan-2-il)metilamina (0,21 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,35 g, 1,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al

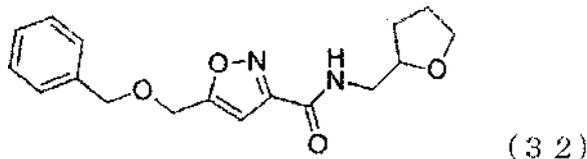
concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,34 g de N-[(1,4-dioxan-2-il)metil]-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (31)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 3,31-3,40 (2H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,70-3,83 (5H, m), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,73 (1H, t), 7,14 (1H, s a), 7,30-7,40 (5H, m)

Ejemplo de producción 32

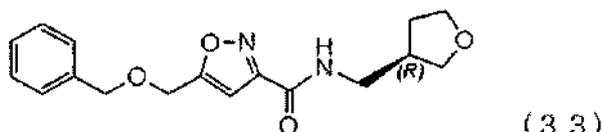
15 Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,30 g, 1,3 mmol), tetrahydrofurano-2-ilmetilamina (0,16 g, 1,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,01 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,30 g, 1,5 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,33 g de N-(tetrahydrofurano-2-ilmetil)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (32)) representado por la siguiente fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,59-1,62 (1H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 1,99-2,01 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,68-3,71 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,88-3,91 (1H, m), 4,03-4,08 (1H, m), 4,60 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,13 (1H, s a), 7,30-7,39 (5H, m)

30 Ejemplo de producción 33

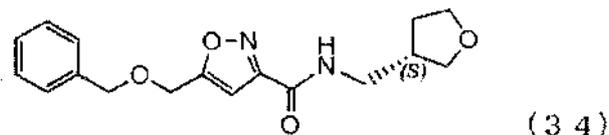
35 Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), (R)-tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,13 g, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,26 g de N-[(R)-tetrahydrofurano-3-ilmetil]-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (33)) representado por la siguiente fórmula.



45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,47-3,49 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,99 (1H, s a), 7,31-7,40 (5H, m)

## Ejemplo de producción 34

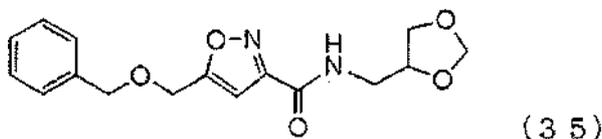
Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), (S)-tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,13 g, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,23 g de N-[(S)-tetrahydrofurano-3-ilmetil]-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (34)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,98 (1H, s a), 7,31-7,40 (5H, m)

## Ejemplo de producción 35

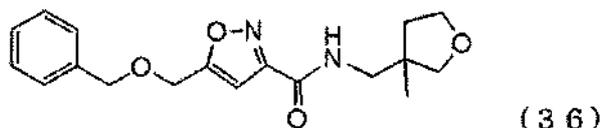
Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), 1,3-dioxolan-4-ilmetilamina (0,13 g, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,22 g de N-[4-(1,3-dioxolil)metil]-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (35)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 4,00 (4H, s), 4,13-4,16 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,80 (1H, d), 5,02 (1H, d), 6,73 (1H, s), 7,31-7,40 (5H, m), 7,62 (1H, s a)

## Ejemplo de producción 36

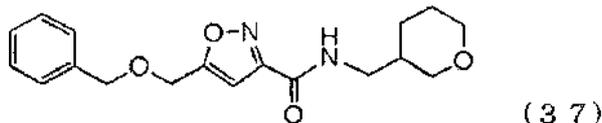
Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), (3-metiltetrahydrofurano-3-il)metilamina (0,14 g, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(3-metiltetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (36)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,17 (3H, s), 1,67-1,74 (1H, m), 1,86-1,93 (1H, m), 3,45 (1H, d), 3,46-3,48 (2H, m), 3,70 (1H, d), 3,85-3,91 (1H, m), 3,94-3,99 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,05 (1H, s a), 7,31-7,40 (5H, m)

## Ejemplo de producción 37

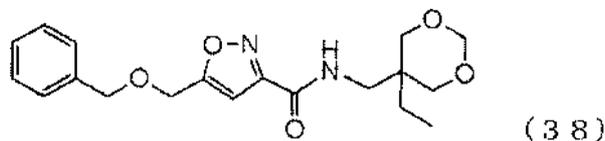
Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,15 g, 0,65 mmol), tetrahidropiran-3-ilmetilamina (0,09 g, 0,78 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,008 g, 0,06 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (1,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,15 g, 0,78 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,19 g de N-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (37)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,28-1,38 (1H, m), 1,55-1,71 (2H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,35 (2H, t), 3,41-3,47 (1H, m), 3,82-3,86 (1H, m), 3,88-3,92 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,72 (1H, d), 6,86 (1H, s), 7,30-7,40 (5H, m)

## Ejemplo de producción 38

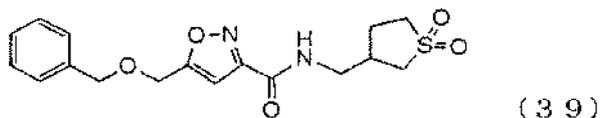
Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), 5-etil-1,3-dioxano-5-ilmetilamina (0,45 g, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,26 g de N-[5-etil-5-(1,3-dioxanilmetil)]-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (38)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,91 (3H, t), 1,29 (2H, c), 3,55 (2H, d), 3,70 (2H, d), 3,84 (2H, d), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 4,67 (1H, d), 5,01 (1H, d), 6,73 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,30-7,40 (5H, m)

## Ejemplo de producción 39

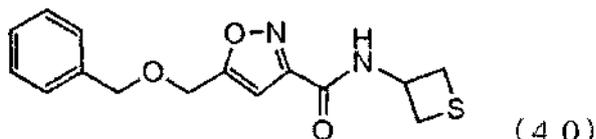
Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), 3-aminometiltiolano-1,1-diona (0,18 g, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,30 g de N-(1,1-dioxotetrahidrotiofen-3-ilmetil)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (39)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,96-2,04 (1H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,77-2,89 (2H, m), 3,03-3,11 (1H, m), 3,22-3,29 (2H, m), 3,51-3,65 (2 H, m), 4,61 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,72 (1H, d), 7,14 (1H, s), 7,30-7,40 (5H, m)

## Ejemplo de producción 40

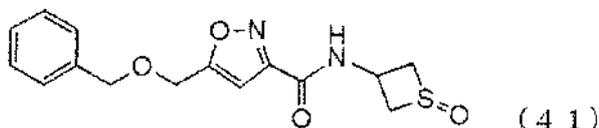
Se añadieron bromhidrato de tietan-3-ilamina (0,21 g, 1,2 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,2-mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,22 g de N-(tietan-3-il)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (40)) representado por la siguiente fórmula.



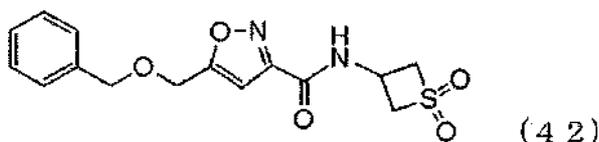
15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 3,39-3,49 (4H, m), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 5,36-5,47 (1H, m), 6,71 (1H, s), 7,22 (1H, s a), 7,31-7,40 (5H, m)

## Ejemplo de producción 41

20 Se disolvió N-(tietan-3-il)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (0,13 g, 0,43 mmol) en cloroformo (5 ml.) y se le añadió ácido m-cloroperbenzoico al 70 % (0,16 g, 0,65 mmol) en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa al 5 % de sulfito sódico (10 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica fraccionada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,06 g de N-(1-oxotietan-3-il)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (41)) representado por la siguiente fórmula:



30 y 0,03 g de N-(1,1-dioxotietan-3-il)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (42)) representado por la siguiente fórmula.



35 Compuesto de la Presente Invención (41)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 3,30-3,37 (2H, m), 4,13-4,19 (2H, m), 4,56-4,63 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,31-7,40 (6H, m)

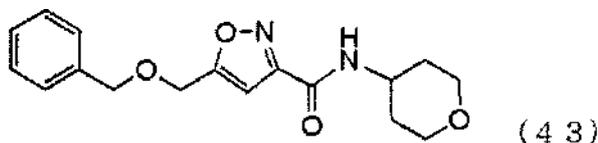
40 Compuesto de la Presente Invención (42)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 4,13-4,19 (2H, m), 4,57-4,65 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,66 (2H, s), 4,82-4,90 (1H, m), 6,72 (1H, s), 7,31-7,40 (5H, m), 7,43 (1H, s a)

45 Ejemplo de producción 42

Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), una solución 0,1 M de tetrahidropiran-4-ilamina tetrahidrofurano (12 ml, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta de gel de sílice para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una

cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,18 g de N-(tetrahidropiran-4-il)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (43)) representado por la siguiente fórmula.



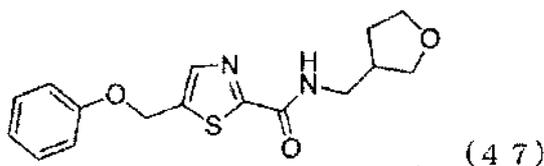
5

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,56-1,66 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 3,49-3,55 (2H, m), 3,98-4,02 (2H, m), 4,11-4,22 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,71 (1H, s a), 6,73 (1H, s), 7,30-7,40 (5H, m)

#### 10 Ejemplo de producción 43

Se añadieron ácido 5-fenoximetilazol-2-carboxílico (0,28 g, 1,1 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,19 g, 1,4 mmol), trietilamina (0,14 g, 1,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,14 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,27 g, 1,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,22 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-fenoximetiltiazol-2-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (47)) representado por la siguiente fórmula.

20

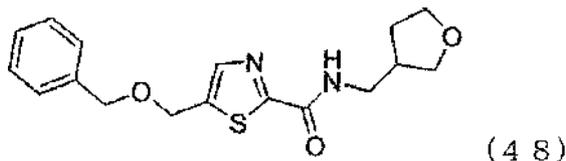


25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,69-1,73 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,58-2,65 (1H, m), 3,45-3,51 (2H, m), 3,62 (1H, dd), 3,78 (1H, dd), 3,86-3,95 (2H, m), 5,20 (2H, s), 6,99-7,01 (3H, m), 7,31-7,33 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,58 (1H, s)

#### Ejemplo de producción 44

30 Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-2-carboxílico (0,11 g, 0,43 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,07 g, 0,51 mmol), trietilamina (0,05 g, 0,51 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,05 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,10 g, 0,51 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,11 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-benciloximetiltiazol-2-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (48)) representado por la siguiente fórmula.

40

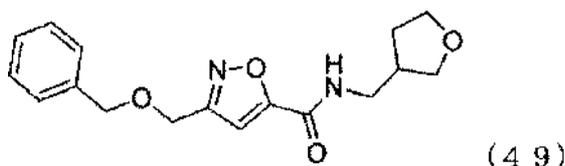


45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,67-1,72 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,60 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,85-3,94 (2H, m), 4,65 (2H, s), 4,67 (2H, s), 7,33-7,37 (6H, m), 7,48 (1H, s)

#### Ejemplo de producción 45

Se añadieron ácido 3-benciloximetilisoxazol-5-carboxílico (0,46 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a

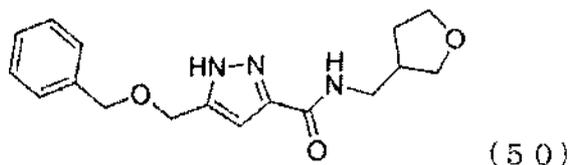
cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,42 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-3-benciloximetilsoxazol-5 - carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (49)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,72 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,57-2,61 (1H, m), 3,48 (2H, dd), 3,61 (1H, dd), 3,75-3,79 (1H, m), 3,85-3,87 (1H, m), 3,92-3,94 (1H, m), 4,58 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,68 (1H, s), 6,99 (1H, s), 7,34-7,36 (5H, m)

Ejemplo de producción 46

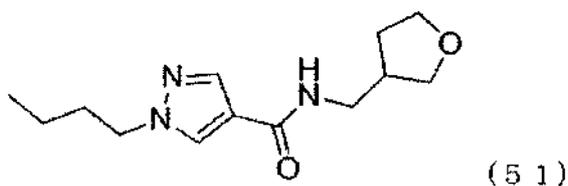
Se añadieron ácido 5-benciloximetil-1H-pirazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-benciloximetil-1H-pirazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (50)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,71 (1H, m), 2,06-2,09 (1H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 3,39-3,51 (2H, m), 3,62 (1H, dd), 3,75-3,77 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,63 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,33-7,38 (5H, m)

Ejemplo de producción 47

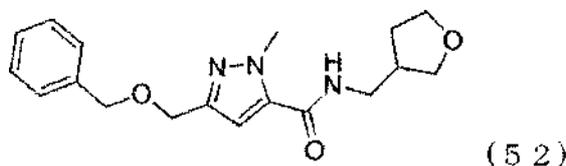
Se añadieron ácido 1-butil-1H-pirazol-4-carboxílico (0,34 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,35 g, 2,5 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,25 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,48 g, 2,5 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,32 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-1-butil-1H-pirazol-4-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (51)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 0,94 (3H, t), 1,27-1,37 (2H, m), 1,65-1,70 (1H, m), 1,85 (2H, tt), 2,04-2,13 (1H, m), 2,55-2,61 (1H, m), 3,43 (2H, t), 3,62 (1H, dd), 3,75-3,77 (1H, m), 3,84 (1H, dd), 3,92 (1H, td), 4,13 (2H, t), 5,93 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,85 (1H, s)

#### 5 Ejemplo de producción 48

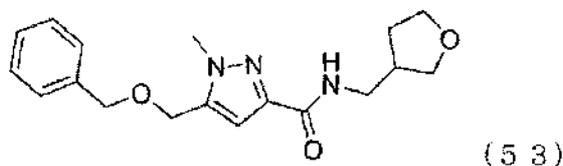
La mezcla 56:44 de ácido 3-benciloximetil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y ácido 5-benciloximetil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico obtenida en el Ejemplo de Producción de Referencia 292 (1,47 g, 6,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,96 g, 7,0 mmol), trietilamina (0,71 g, 7,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,1 g, 0,7 mmol) se añadieron a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,34 g, 7,0 mmol) al líquido mixto a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,71 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-3-benciloximetil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (52)) representado por la siguiente fórmula:



20

y 0,61 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-benciloximetil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (53)) representado por la siguiente fórmula.

25



#### Compuesto de la Presente Invención (52)

30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,66-1,68 (1H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 2,56-2,59 (1H, m), 3,42 (2H, tz), 3,61 (1H, dd), 3,73-3,79 (1H, m), 3,83 (1H, dd), 3,90-3,97 (1H, m), 4,15 (3H, s), 4,54 (2H, s), 4,58 (2H, s), 6,19 (1H, s), 6,52 (1H, s), 7,28-7,38 (5H, m)

#### Compuesto de la Presente Invención (53)

35

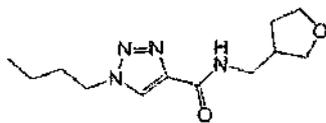
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,68-1,71 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,56-2,62 (1H, m), 3,41-3,47 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,85-3,93 (5H, m), 4,50 (2H, s), 4,53 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,97 (1H, s), 7,32-7,37 (5H, m)

#### Ejemplo de producción 49

40

Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,54 g, 3,96 mmol) y trietilamina (0,40 g, 3,96 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (13 ml). Se añadieron ácido 1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,56 g, 3,30 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,05 g, 0,33 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,76 g, 3,96 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,63 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (54)) representado por la siguiente fórmula.

50

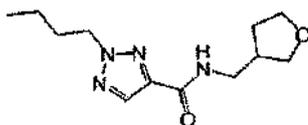


( 5 4 )

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,96 (3H, t), 1,30-1,39 (2H, m), 1,65-1,74 (1H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 3,59-3,63 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,85-3,95 (2H, m), 4,43 (2H, t), 6,85 (1H, s a), 8,03 (1H, s)

## Ejemplo de producción 50

10 Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,20 g, 1,20 mmol) y trietilamina (0,12 g, 1,20 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml). Se añadieron ácido 2-butil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,17 g, 1,00 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,10 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,23 g, 1,20 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,11 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-2-butil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (55)) representado por la siguiente fórmula.

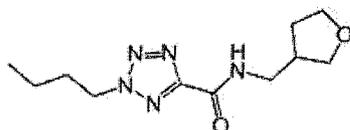


( 5 5 )

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,97 (3H, t), 1,31-1,41 (2H, m), 1,65-1,74 (1H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 3,46-3,50 (2H, m), 3,58-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,86-3,94 (2H, m), 4,40 (2H, t), 7,28 (1H, s a), 8,04 (1H, s)

## Ejemplo de producción 51

25 Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,38 g, 2,75 mmol) y trietilamina (0,28 g, 2,75 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (8 ml). Se añadieron ácido 2-butil-2H-tetrazol-5-carboxílico (0,39 g, 2,29 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,23 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,53 g, 2,75 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-2-butil-2H-tetrazol-5-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (56)) representado por la siguiente fórmula.



( 5 6 )

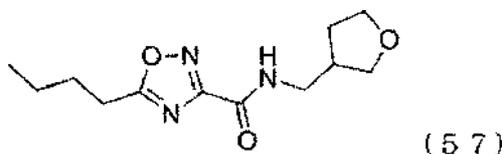
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,97 (3H, t), 1,32-1,41 (2H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 2,01-2,13 (3H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 3,53-3,56 (2H, m), 3,61-3,64 (1H, m), 3,75-3,80 (1H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 4,69 (2H, t), 7,31 (1H, s a)

## Ejemplo de producción 52

45 Se añadieron ácido 5-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico (1,36 g, 8 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (1,65 g, 12 mmol), trietilamina (1,21 g, 12 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (16 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,83 g, 12 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,76 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-butil-1,2,4-

50

oxadiazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (57)) representado por la siguiente fórmula.

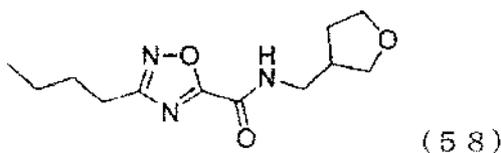


5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,96 (3H, t), 1,38-1,49 (2H, m), 1,62-1,73 (1H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,55-2,67 (1H, m), 2,95 (2H, t), 3,45-3,55 (2H, m), 3,61 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,85 (1H, dd), 3,92 (1H, td), 7,10 (1H, s a)

#### 10 Ejemplo de producción 53

Se añadieron 3-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (0,40 g, 2 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (2,75 g, 20 mmol) y diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmol) a etanol (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,43 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-3-butyl-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (58)) representado por la siguiente fórmula.

20



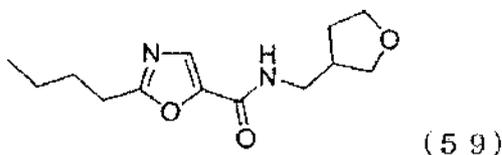
25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,96 (3H, t), 1,36-1,46 (2H, m), 1,64-1,79 (3H, m), 2,07-2,16 (1H, m), 2,58-2,65 (1H, m), 2,79 (2H, t), 3,45-3,55 (2H, m), 3,62 (1H, dd), 3,74-3,81 (1H, m), 3,85 (1H, dd), 3,93 (1H, td), 7,19 (1H, s a)

25

#### Ejemplo de producción 54

Se añadieron ácido 2-butiloxazol-5-carboxílico (0,10 g, 0,6 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,12 g, 0,9 mmol), trietilamina (0,09 g, 0,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (1,2 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,14 g, 0,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,13 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-2-butiloxazol-5-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (59)) representado por la siguiente fórmula.

35



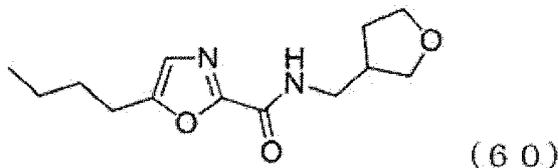
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,95 (3H, t), 1,36-1,45 (2H, m), 1,63-1,80 (3H, m), 2,03-2,13 (1H, m), 2,50-2,63 (1H, m), 2,76 (2H, t), 3,37-3,50 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 7,02 (1H, s a), 8,08 (1H, s)

#### Ejemplo de producción 55

45 Se añadieron 5-butiloxazol-2-carboxilato de etilo (0,39 g, 2 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (2,75 g, 20 mmol) y diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmol) a etanol (40 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento y reflujo durante 10 horas, y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,39 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-butiloxazol-2-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (60)) representado por la

50

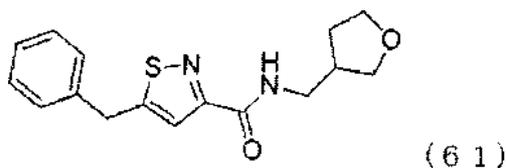
siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,94 (3H, t), 1,33-1,44 (2H, m), 1,63-1,73 (3H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 2,73 (2H, t), 3,40-3,51 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 6,83 (1H, s a), 7,12 (1H, s)

Ejemplo de producción 56

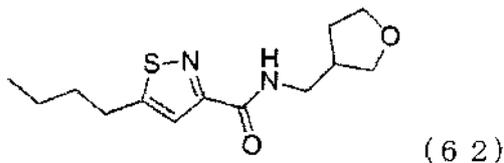
10 Se disolvió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,13 g, 0,93 mmol) en 1 ml de cloroformo (producto de adición de amileno) y se le añadió trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 2,0 ml de una solución en cloroformo (producto de adición de amileno) de ácido 5-bencilisoxatiazol-3-carboxílico (0,17 g, 0,77 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,23 g, 0,93 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,08 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó  
15 durante una noche. Después, se le añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,12 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-bencilisoxatiazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (61)) representado por la siguiente  
20 fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7,57 (1H, t), 7,39-7,21 (6H, m), 4,24 (2H, s), 3,90 (1H, td), 3,86 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,59 (1H, dd), 3,44 (2H, td), 2,60-2,54 (1H, m), 2,12-2,03 (1H, m), 1,74-1,60 (1H, m)

Ejemplo de producción 57

30 Se disolvió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,07 g, 0,48 mmol) en 0,8 ml de cloroformo (producto de adición de amileno) y se le añadió trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. se añadieron 1,2 ml de una solución en cloroformo (producto de adición de amileno) de ácido 5-butilisoxazol-3-carboxílico (0,08 g, 0,40 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,09 g, 0,48 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,005 g, 0,04 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se  
35 extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,03 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-butilisoxatiazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (62)) representado por la siguiente  
40 fórmula.

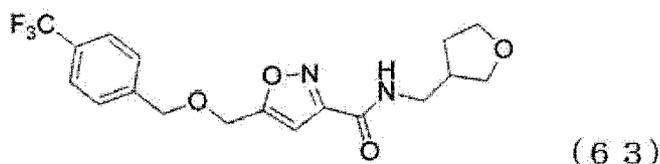


45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7,58-7,56 (1H, m), 7,47-7,32 (1H, m), 3,96-3,85 (2H, m), 3,77 (1H, dd), 3,60 (1H, dd), 3,45 (2H, td), 2,93 (2H, t), 2,64-2,53 (1H, m), 2,13-2,04 (1H, m), 1,70 (3H, tt), 1,41 (2H, td), 0,95 (3H, t)

Ejemplo de producción 58

Se añadieron ácido 5-(4-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24

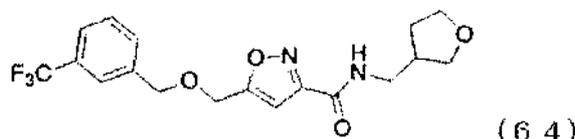
mmol) a 5 ml de cloroformo (producto de adición de amileno). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(4-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (63)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,65-1,70 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,55-2,61 (1H, m), 3,47 (2H, dd), 3,60 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,86 (1H, dd), 3,91-3,93 (1H, m), 4,67 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,47 (2H, d), 7,63 (2H, d)

15 Ejemplo de producción 59

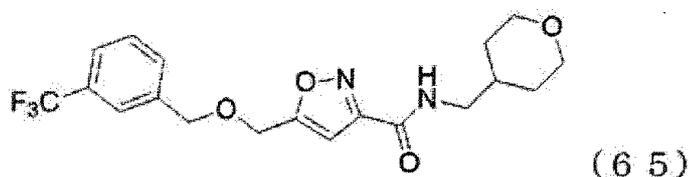
Se añadieron ácido 5-(3-trifluorometilbenciloximetil) isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,20 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (64)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (1H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 2,55-2,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,84-3,95 (2H, m), 4,66 (2H, s), 4,70 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,50-7,58 (4H, m)

35 Ejemplo de producción 60

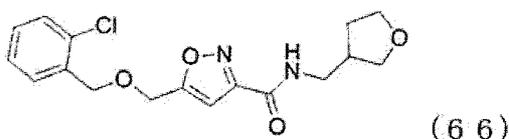
Se añadieron ácido 5-(3-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,30 g, 1,0 mmol), tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,14 g, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,12 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,23 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,21 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-[(3-trifluorometilbencil) oximetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (65)) representado por la siguiente fórmula.



45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,35-1,41 (2H, m), 1,66-1,68 (2H, m), 1,84-1,88 (1H, m), 3,34-3,42 (4H, m), 3,99 (2H, dd), 4,66 (2H, s), 4,70 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,50-7,58 (4H, m)

## Ejemplo de producción 61

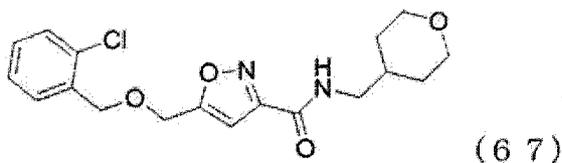
Se añadieron ácido 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol) y tetrahidrofurano-3-  
 5 ilmetilamina (208 mg, 2,05 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, se le añadió  
 hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,46 g, 2,80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante  
 16 horas. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa  
 orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se  
 concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener  
 305 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el  
 10 presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (66)) representado por la siguiente  
 fórmula.



15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,62 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m), 2,58 (1H, t), 3,46 (2H, t), 3,60-3,57 (1H, m),  
 3,79-3,73 (1H, m), 3,94-3,83 (2H, m), 4,72 (4H, d), 6,76 (1H, s), 6,94 (NH, s), 7,30-7,27 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,47  
 (1H, d)

## Ejemplo de producción 62

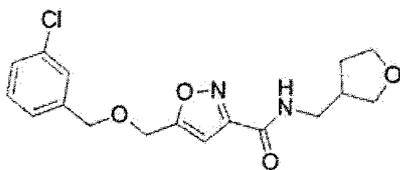
20 Se añadieron ácido 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol) y tetrahidropiran-4-  
 ilmetilamina (237 mg, 2,05 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, se le añadió  
 hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,46 g, 2,80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante  
 16 horas. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa  
 orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se  
 concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener  
 25 320 mg de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el  
 presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (67)) representado por la siguiente  
 fórmula.



35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (2H, m), 1,67 (2H, d), 1,89-1,83 (1H, m), 3,41-3,33 (4H, M), 3,99 (2H, d),  
 4,72 (4H, d), 6,76 (1H, s), 6,89 (NH, s), 7,30-7,23 (2H, m), 7,37 (1H, d), 7,47 (1H, d)

## Ejemplo de producción 63

Se añadieron ácido 5-(3-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol) y tetrahidrofurano-3-  
 40 ilmetilamina (208 mg, 2,05 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, se le añadió  
 hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,46 g, 2,80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante  
 16 horas. Después, la mezcla de reacción se añadió a agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa  
 orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se  
 concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener  
 350 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el  
 45 presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (68)) representado por la siguiente  
 fórmula.

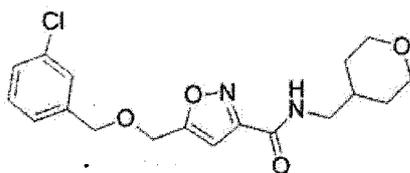


(68)

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,65 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m), 2,59-2,56 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,61-3,58 (1H, m), 3,79-3,75 (1H, m), 3,94-3,83 (2H, m), 4,58 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 7,23-7,20 (1H, m), 7,29 (2H, d), 7,34 (1H, s)

## Ejemplo de producción 64

10 Se añadieron ácido 5-(3-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol) y tetrahidropiran-4-ilmetilamina (237 mg, 2,05 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C, se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,46 g, 2,80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas. La mezcla se añadió a agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 400 mg de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (69)) representado por la siguiente fórmula.



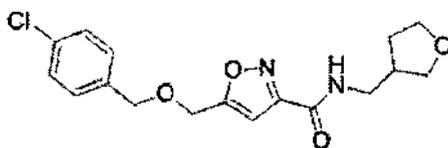
(69)

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,47-1,36 (2H, m), 1,68-1,57 (2H, m), 1,86 (1H, s), 3,40-3,35 (4H, m), 3,98 (2H, d), 4,57 (2H, s), 4,66 (2 H, s), 6,73 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,3-4-7,29 (3H, d)

## Ejemplo de producción 65

25 Se añadió ácido 5-(4-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,39 ml, 2,2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,49 g, 2,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,30 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,21 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(4-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (70)) representado por la siguiente fórmula.

35



(70)

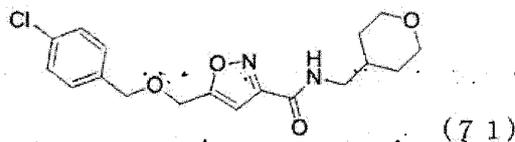
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,68 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,57 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, c), 3,80 (1H, c), 3,94-3,83 (2H, m), 4,56 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,27 (2H, d), 7,34 (2H, d)

## Ejemplo de producción 66

45 Se añadió ácido 5-(4-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,39 ml, 2,2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,49 g, 2,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,30 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,21 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y

después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,23 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (71)) representado por la siguiente fórmula.

5



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,36 (2H, c), 1,66 (2H, d), 1,84 (1H, m), 3,37 (4H, m), 3,98 (2H, d), 4,56 (2H, s), 4,63 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,87 (1H, s a), 7,27 (2H, d), 7,36 (2H, d)

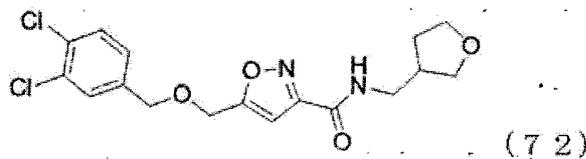
10

Ejemplo de producción 67

Se añadió ácido 5-(3,4-diclorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,6 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,38 ml, 2,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,38 g, 2,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,27 g, 1,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,18 g, 1,8 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,30 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(3,4-diclorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (72)) representado por la siguiente fórmula.

15

20



25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,65 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m), 2,59-2,56 (1H, m), 3,48-3,45 (2H, m), 3,73-3,57 (1H, m), 3,79-3,75 (1H, m), 3,93-3,83 (2H, m), 4,55 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,19-7,16 (1H, m), 7,43 (2H, d)

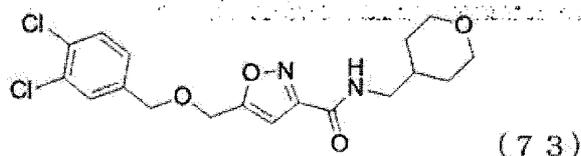
30

Ejemplo de producción 68

Se añadió ácido 5-(3,4-diclorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,6 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,34 ml, 2,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,38 g, 2,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,27 g, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,21 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,34 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3,4-diclorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (73)) representado por la siguiente fórmula.

35

40

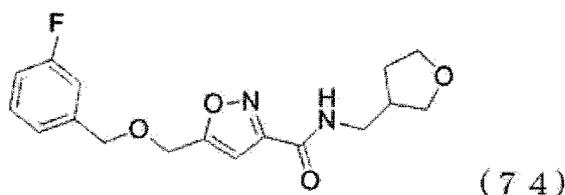


45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,33 (2H, m), 1,67 (2H, d), 1,89-1,83 (1H, m), 3,41-3,33 (4H, m), 4,55 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,18-7,16 (1H, m), 7,43 (2H, d)

## Ejemplo de producción 69

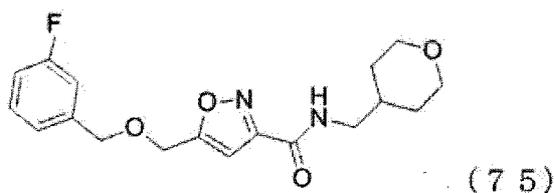
Se añadió ácido 5-(3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,32 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,22 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (74)) representado por la siguiente fórmula.



15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,65 (1H, m), 2,11-2,06 (1H, m), 2,59-2,56 (1H, m), 3,48-3,45 (2H, m), 3,60-3,57 (1H, m), 3,79-3,73 (1H, m), 3,94-3,83 (2H, m), 4,59 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,11-6,98 (3H, m), 7,35-7,30 (1H, m)

## 20 Ejemplo de producción 70

Se añadió ácido 5-(3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,32 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,25 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,35 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-fluorobenciloximetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (75)) representado por la siguiente fórmula.

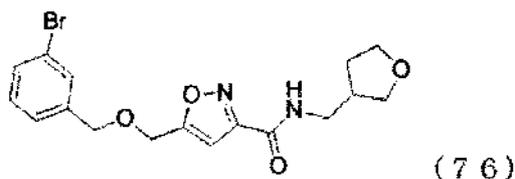


35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (2H, m), 1,68-1,65 (2H, m), 1,89-1,82 (1H, m), 3,41-3,33 (4H, m), 4,00-3,97 (2H, m), 4,59 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,11-6,98 (3H, m), 7,35-7,30 (1H, m)

## Ejemplo de producción 71

40 Se añadió ácido 5-(3-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,6 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,33 ml, 2,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,37 g, 1,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,26 g, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,16 g, 1,6 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-[(3-bromobencil) oximetil] isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (76)) representado por la siguiente fórmula.

50



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,68 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,57 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, t), 3,77 (1H, c), 3,85 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,66 (2 H, s), 6,73 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,23 (2H, m), 7,44 (1H, m), 7,50 (1H, s)

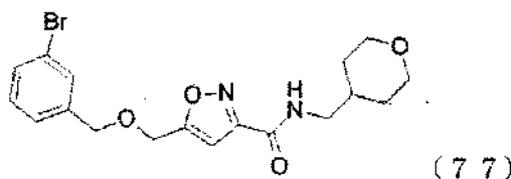
5

Ejemplo de producción 72

Se añadió ácido 5-(3-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,32 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,25 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,26 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (77)) representado por la siguiente fórmula.

10

15



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (2H, c), 1,67 (2H, d), 1,85 (1H, m), 3,38 (4H, m), 3,98 (2H, s), 4,57 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,87 (1H, s a), 7,21-7,26 (2H, m), 7,45 (1H, d), 7,51 (1H, s)

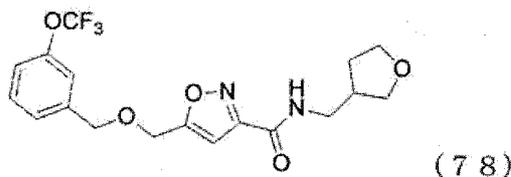
Ejemplo de producción 73

25

Se añadió ácido 5-[(3-trifluorometoxibencil)oximetil]isoxazol-3-carboxílico (0,70 g, 2,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,51 g, 2,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,36 g, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,24 g, 2,4 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,30 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (78)) representado por la siguiente fórmula.

30

35



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,73 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,39 (t, 1H)

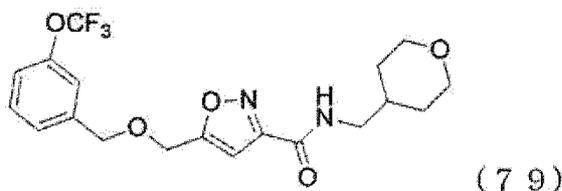
40

Ejemplo de producción 74

Se añadió ácido 5-(3-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,6 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,44 ml, 3,2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,36 g, 1,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,26 g, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó,

45

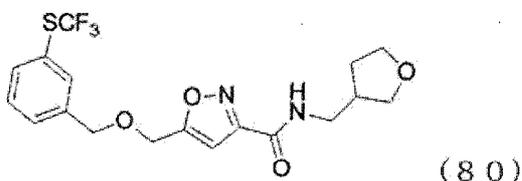
5 durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,20 g, 1,7 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,35 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-[(3-trifluorometoxibencil)oximetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (79)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,39 (c, 2H), 1,66 (d, 2H), 1,86 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 4H), 3,98 (dd, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,88 (s a, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,39 (t, 1H)

15 Ejemplo de producción 75

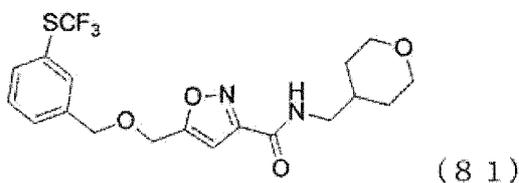
15 Se añadió ácido 5-(3-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,30 g, 0,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,18 ml, 1,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,26 g, 1,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,18 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,10 g, 1,0 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,15 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(3-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (80)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,65 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H)

35 Ejemplo de producción 76

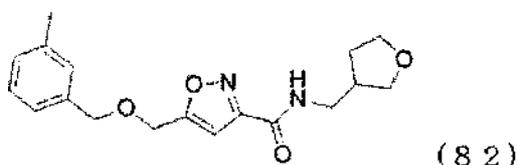
35 Se añadió ácido 5-(3-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,30 g, 0,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,18 ml, 1,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,26 g, 1,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,18 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,11 g, 1,0 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,23 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (81)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42-1,36 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 4,00-3,97 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,63-7,60 (m, 2H)

#### Ejemplo de producción 77

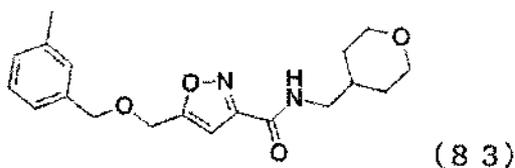
5 Se añadió ácido 5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,58 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,41 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,22 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,15 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (82)) representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,71-1,63 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,60-2,54 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,60-3,57 (1H, m), 3,79-3,73 (1H, m), 3,93-3,85 (2H, m), 4,56 (2H, s), 4,63 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,16-7,12 (3H, m), 7,27-7,23 (1H, m)

#### Ejemplo de producción 78

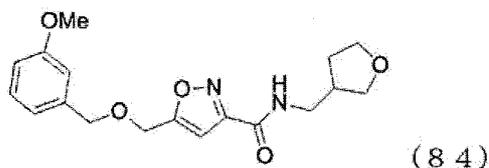
25 Se añadió ácido 5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,58 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,41 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,26 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,30 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (83)) representado por la siguiente fórmula.



40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (2H, m), 1,65-1,57 (2H, m), 1,88-1,83 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,41-3,33 (4H, m), 4,00-3,96 (2H, m), 4,56 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,16-7,12 (3H, m), 7,27-7,23 (1H, m)

#### Ejemplo de producción 79

45 Se añadió ácido 5-(3-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,54 g, 2,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,38 g, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,21 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-metoxibenciloximetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (84)) representado por la siguiente fórmula.



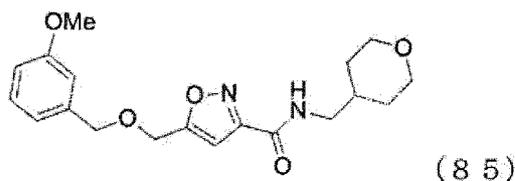
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,63 (1H, m), 2,10-2,06 (1H, m), 2,59-2,56 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,60-3,57 (1H, m), 3,94-3,73 (6H, m), 4,58 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,94-6,85 (4H, m), 7,29 (1H, d)

5

Ejemplo de producción 80

Se añadió ácido 5-(3-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,54 g, 2,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,38 g, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,26 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,32 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-metoxibenciloximetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (85)) representado por la siguiente fórmula.

15



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (2H, m), 1,68 (2H, d), 1,88-1,83 (1H, m), 3,41-3,33 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,00-3,96 (2H, m), 4,58 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,92-6,85 (4H, m), 7,29 (1H, d)

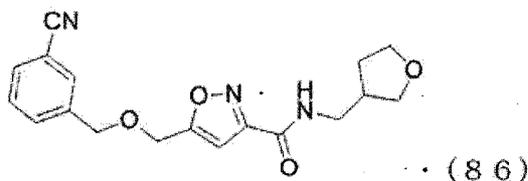
Ejemplo de producción 81

25

Se añadió ácido 5-(3-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,54 g, 2,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,38 g, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,21 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(3-cianobenciloximetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (86)) representado por la siguiente fórmula.

30

35



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,67 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H)

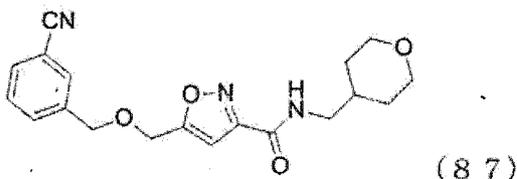
40

Ejemplo de producción 82

Se añadió ácido 5-(3-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-

45

dimetilaminopropil) carbodiimida (0,54 g, 2,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,38 g, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,26 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (87)) representado por la siguiente fórmula.



10

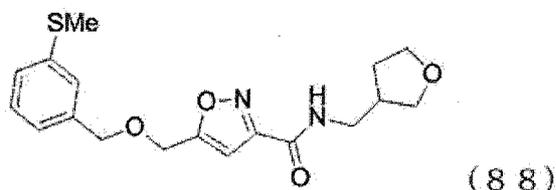
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,43-1,33 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 4H), 4,01-3,97 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 3H)

15 Ejemplo de producción 83

Se añadió ácido 5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,35 g, 1,3 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,26 ml, 1,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,36 g, 1,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,25 g, 1,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,14 g, 1,4 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,05 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (88)) representado por la siguiente fórmula.

20

25

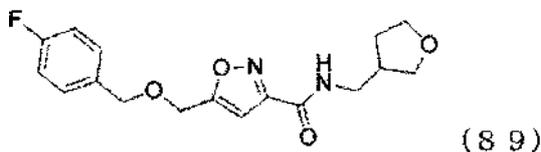


30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,69 (m, 1H), 2,09 (c, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,61-2,54 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,60-3,53 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,30 (m, 1H)

35 Ejemplo de producción 84

Se añadió ácido 5-(4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,4 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,68 g, 3,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,48 g, 3,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,36 g, 3,6 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (89)) representado por la siguiente fórmula.

45

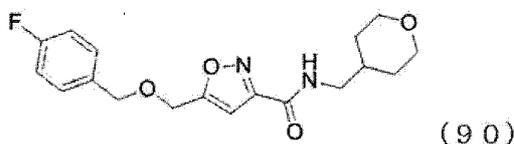


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,69-1,65 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H)

5

## Ejemplo de producción 85

Se añadió ácido 5-(4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,4 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,50 ml, 3,6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,68 g, 3,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,48 g, 3,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,30 g, 2,6 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,39 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (90)) representado por la siguiente fórmula.



20

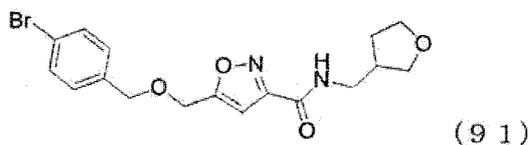
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,43-1,32 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 4,00-3,97 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 2H)

## Ejemplo de producción 86

25

Se añadió ácido 5-(4-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,54 ml, 3,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,44 g, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,21 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,50 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (91)) representado por la siguiente fórmula.

35



40

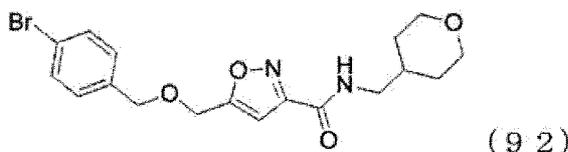
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,71-1,63 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 3,48-3,45 (t, 2H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,22-7,20 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,50-7,48 (d, 2H)

## Ejemplo de producción 87

45

Se añadió ácido 5-(4-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,54 ml, 3,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,44 g, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,24 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (92)) representado por la siguiente fórmula.

50



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 4H), 4,00-3,96 (dd, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,88 (s a, 1H), 7,23-7,21 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,50-7,48 (d, 2H)

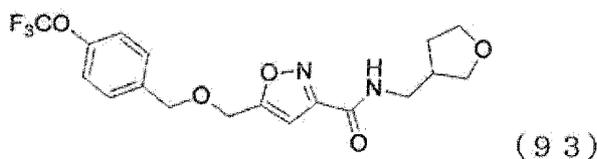
5

Ejemplo de producción 88

Se añadió ácido 5-(4-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,30 g, 0,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,27 g, 1,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,19 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,11 g, 1,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,17 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (93)) representado por la siguiente fórmula.

10

15



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,65 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,37 (d, 2H)

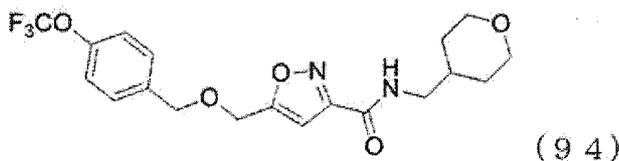
25

Ejemplo de producción 89

Se añadió ácido 5-(4-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,30 g, 0,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,27 g, 1,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,19 g, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,12 g, 1,0 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,19 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (94)) representado por la siguiente fórmula.

30

35



40

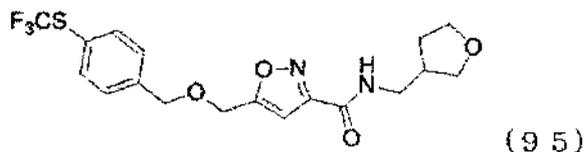
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42-1,34 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 4,00-3,97 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,37 (d, 2H)

Ejemplo de producción 90

45

Se añadió ácido 5-(4-trifluorometiltiobenciloximetil) isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,5 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,30 ml, 2,3 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,43 g, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,30 g, 2,3mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,17 g, 1,7 mmol) a la mezcla y la mezcla se

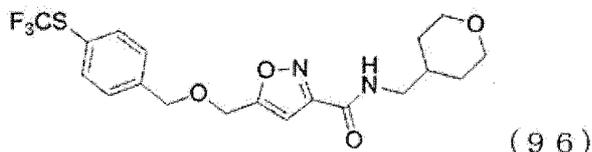
agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,11 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (95)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,65 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,65 (d, 2H)

#### Ejemplo de producción 91

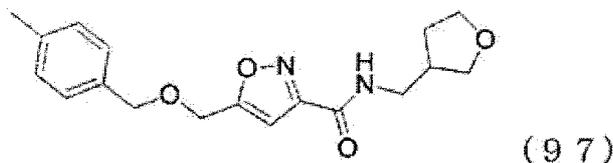
15 Se añadió ácido 5-(4-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,5 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,30 ml, 2,3 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,43 g, 2,3mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,30 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,19 g, 1,7 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,12 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (96)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42-1,34 (m, 2H), 1,65-1,60 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 4,00-3,96 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,5 (d, 2H)

#### Ejemplo de producción 92

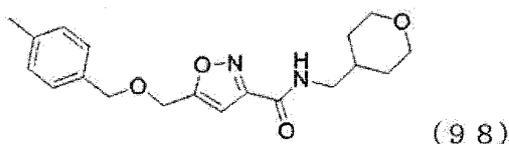
35 Se añadió ácido 5-(4-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,70 g, 2,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,79 ml, 5,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,65 g, 3,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,46 g, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,31 g, 3,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,44 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (97)) representado por la siguiente fórmula.



45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,57 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 4,56 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,25 (d, 2H)

## Ejemplo de producción 93

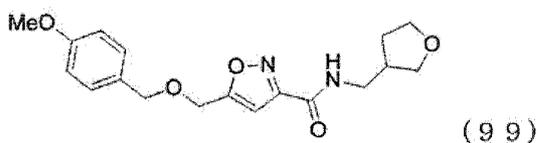
Se añadió ácido 5-(4-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,70 g, 2,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,79 ml, 5,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,65 g, 3,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,46 g, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,49 g, 4,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,45 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (98)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38 (c, 2H), 1,66 (d, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 3,36 (c, 4H), 3,98 (dd, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,81 (s a, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,24 (d, 2H)

## Ejemplo de producción 94

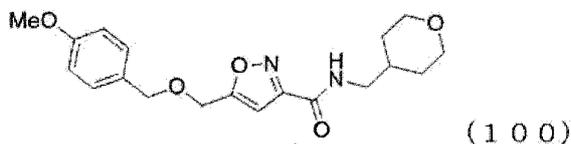
Se añadió ácido 5-(4-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 2,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,44 g, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,31 g, 3,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,30 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(4-metoxibenciloximetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (99)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,75-1,6 (m, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 2,6 (t, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,4 (dd, 1H), 4,0-3,7 (m, 6H), 4,5 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (d, 3H), 7,30 (d, 2H)

## Ejemplo de producción 95

Se añadió ácido 5-[(4-metoxibencil)oximetil]isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 2,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,44 g, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,49 g, 4,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-metoxibenciloximetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (100)) representado por la siguiente fórmula.

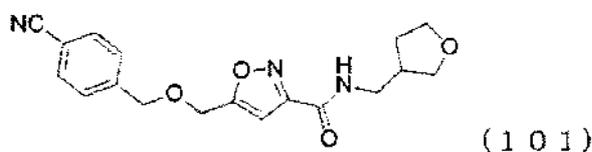


50

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,45-1,3 (c, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,95-1,8 (m, 1H), 3,45-3,30 (t, 4H), 3,8 (s, 3H), 4,0 (dd, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,9 (d, 3H), 7,30 (d, 2H)

Ejemplo de producción 96

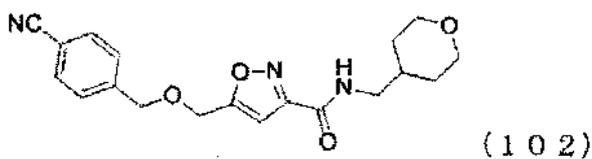
5 Se añadió ácido 5-(4-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,3 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,48 ml, 3,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,58 g, 3,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,41 g, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,26 g, 2,6 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,35 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (101)) representado por la siguiente fórmula.



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,72-1,63 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,58 (t, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,60 (c, 1H), 3,75 (c, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 4,68 (d, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,93 (s a, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,66 (d, 2H)

Ejemplo de producción 97

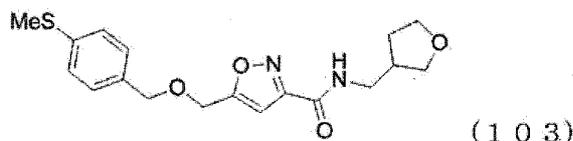
25 Se añadió ácido 5-(4-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,3 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,48 ml, 3,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,58 g, 3,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,41 g, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,29 g, 2,6 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,45 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (102)) representado por la siguiente fórmula.



35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,43-1,33 (dd, 2H), 1,66 (dd, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 4H), 3,99 (dd, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,7 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,87 (s a, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,66 (d, 2H)

40 Ejemplo de producción 98

45 Se añadió ácido 5-(4-metiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,50 ml, 2,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,51 g, 2,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,36 g, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,31 g, 3,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,11 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-metiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (103)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,56 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 4H), 3,22 (t, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,73-3,59 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 4H), 8,90 (t, 1H)

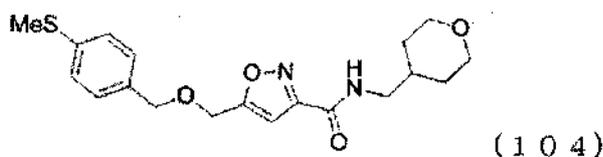
5

Ejemplo de producción 99

Se añadió ácido 5-(4-metiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,50 ml, 2,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,51 g, 2,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,36 g, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,49 g, 4,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,17 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-metiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (104)) representado por la siguiente fórmula.

10

15



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,23-1,10 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,13 (t, 2H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,85-3,80 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,30-7,23 (m, 4H), 8,89 (t, 1H)

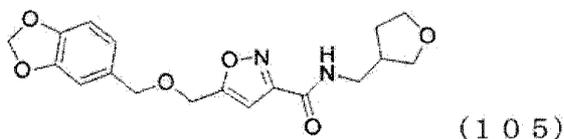
Ejemplo de producción 100

25

30

35

Se añadió ácido 5-(3,4-metilenodioxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,70 g, 2,5 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,70 ml, 5,1 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,58 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,41 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,28 g, 2,8 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,30 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,4-metilenodioxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (105)) representado por la siguiente fórmula.



40

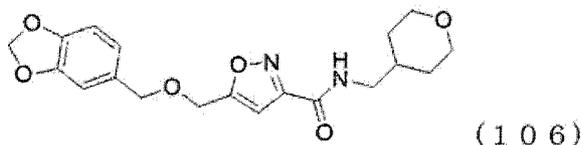
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,77 (c, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,90 (s a, 1H)

Ejemplo de producción 101

45

Se añadió ácido 5-(3,4-metilenodioxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,70 g, 2,5 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,70 ml, 5,1 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,58 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,41 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,32 g, 2,8 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con

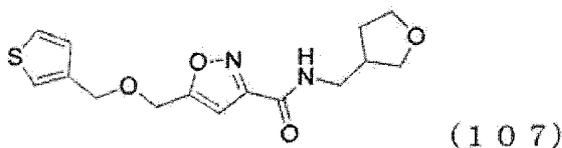
acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,45 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil) -5-(3,4-metilenodioxi-bencilo-ximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (106)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38 (m, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,86 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,99 (d, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,87-6,84 (m, 2H)

#### Ejemplo de producción 102

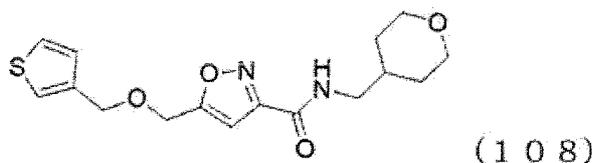
Se añadió ácido 5-(tiofen-3-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,42 ml, 3,1 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,60 g, 3,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,41 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,23 g, 2,3 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(tiofen-3-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (107)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,71-1,56 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m), 2,60-2,54 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,60-3,57 (1H, m), 3,79-3,75 (1H, m), 3,94-3,83 (2H, m), 4,53-4,51 (4H, m), 6,70 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,09 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,34-7,32 (1H, m)

#### Ejemplo de producción 103

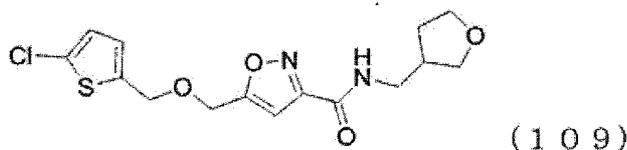
Se añadió ácido 5-(tiofen-3-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,42 ml, 3,1 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,60 g, 3,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,41 g, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,26 g, 2,3 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,32 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(tiofen-3-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (108)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42-1,32 (2H, m), 1,68 (2H, d), 1,90-1,81 (1H, m), 3,41-3,33 (4H, m), 4,00-3,96 (2H, m), 4,63-4,61 (4H, m), 6,70 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,08 (1H, d), 7,26 (1H, s), 7,34-7,32 (1H, m)

## Ejemplo de producción 104

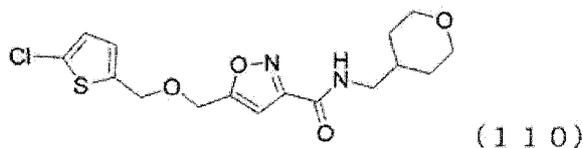
Se añadió ácido 5-(2-clorotiofen-5-ilmtoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,56 g, 2,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,40 g, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,22 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,15 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-clorotiofen-5-ilmtoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (109)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,71-1,63 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 3H), 4,65-4,63 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,94 (s, 1H)

## Ejemplo de producción 105

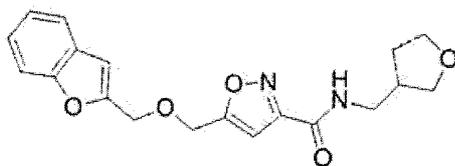
Se añadió ácido 5-[(2-clorotiofen-5-ilmetil)oximetil]isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 2,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,56 g, 2,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,40 g, 2,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,25 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,14 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(2-clorotiofen-5-ilmtoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (110)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,32-1,43 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,84-1,89 (m, 1H), 3,33-3,41 (m, 4H), 3,96-3,58 4,01 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,80 (s, 2H), 6,87 (s a, 1H)

## Ejemplo de producción 106

Se añadió ácido 5-(benzofuran-2-ilmtoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,35 g, 1,3 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,27 ml, 1,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,29 g, 1,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,21 g, 1,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,14 g, 1,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,15 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(benzofuran-2-ilmtoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (111)) representado por la siguiente fórmula.

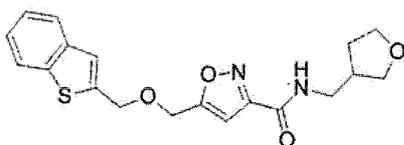


( 1 1 1 )

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,71-1,63 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,6-3,57 (m, 1H), 3,74 (c, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 4,72 (d, 4H), 6,75 (s, 2H), 6,91 (s a, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)

## Ejemplo de producción 107

Se añadió ácido 5-(benzotiofen-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,52 g, 1,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,38 ml, 2,7 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,41 g, 2,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,29 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,20 g, 2,0 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,23 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(benzotiofen-2-ilmetoxi metil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (112)) representado por la siguiente fórmula.

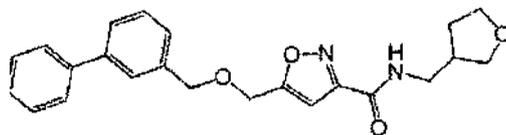


( 1 1 2 )

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,71-1,19 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,6-3,54 (m, 1H), 3,74 (c, 1H), 3,94-3,84 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,92 (s a, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,75 (dd, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H)

## Ejemplo de producción 108.

Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,16 g, 1,2 mmol) y trietilamina (0,12 g, 1,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadieron ácido 5-(3-fenilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,25 g, 0,8 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,08 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,22 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,21 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(3-fenilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (113)) representado por la siguiente fórmula.



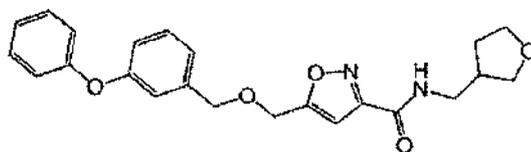
( 1 1 3 )

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,71 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,68 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 7,32-7,38 (2H, m), 7,43-7,47 (3H, m), 7,55-7,61 (4H, m)

## Ejemplo de producción 109

Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,23 g, 1,69 mmol) y trietilamina (0,17 g, 1,69 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadieron ácido 5-(3-fenoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,46 g, 1,41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,14 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,32 g, 1,69 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó

durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,54 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fenoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (114)) representado por la siguiente fórmula.

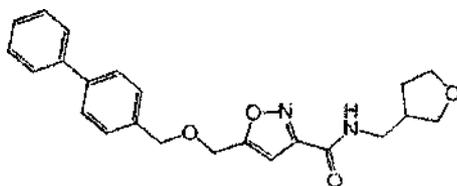


( 1 1 4 )

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,71 (1H, s), 6,94-7,03 (5H, m), 7,07-7,14 (2H, m), 7,30-7,37 (3H, m)

Ejemplo de producción 110

15 Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,24 g, 1,78 mmol) y trietilamina (0,18 g, 1,78 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadieron ácido 5-(4-fenilbencil)oximetilisoxazol-3-carboxílico (0,40 g, 1,19 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,18 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,34 g, 1,78 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó  
20 durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,42 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(4-fenilbencil)oximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo  
25 sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (115)) representado por la siguiente fórmula.

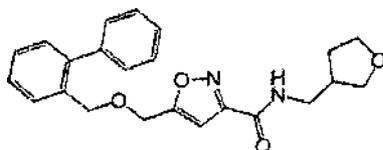


( 1 1 5 )

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,95 (2H, m), 4,65 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,94 (1H, s a), 7,34-7,38 (1H, m), 7,42-7,47 (4H, m), 7,58-7,61 (4H, m)

Ejemplo de producción 111

35 Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,24 g, 1,78 mmol) y trietilamina (0,18 g, 1,78 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadieron ácido 5-(2-fenilbencil)oximetilisoxazol-3-carboxílico (0,40 g, 1,19 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,18 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,34 g, 1,78 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó  
40 durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(2-fenilbencil)oximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo  
45 sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (116)) representado por la siguiente fórmula.



( 1 1 6 )

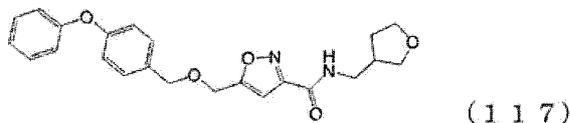
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,95 (2H, m), 4,50 (2H, s), 4,56 (2H, s), 6,61 (1H, s), 6,92 (1H, s a), 7,30-7,44

(8H, m), 7,51-7,55 (1H, m)

Ejemplo de producción 112

5 Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,23 g, 1,69 mmol) y trietilamina (0,17 g, 1,69 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadieron ácido 5-(4-fenoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,46 g, 1,41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,14 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,32 g, 1,69 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,29 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-fenoxibenciloximetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (117)) representado por la siguiente fórmula.

15



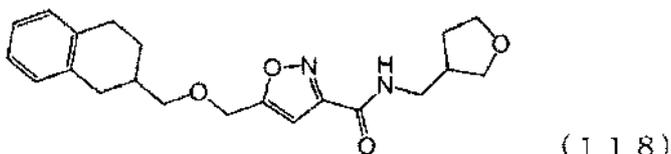
20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,94 (1H, s a), 6,99-7,03 (4H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,30-7,37 (4H, m)

20

Ejemplo de producción 113

25 Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,29 g, 2,09 mmol) y trietilamina (0,21 g, 2,09 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (8 ml). Se añadieron ácido 5-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,40 g, 1,39 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,14 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,40 g, 2,09 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,50 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (118)) representado por la siguiente fórmula.

30



35

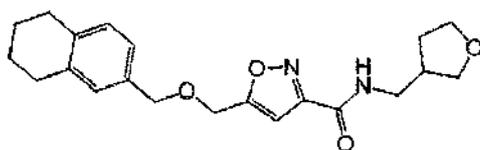
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,41-1,51 (1H, m), 1,63-1,70 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,07-2,11 (2H, m), 2,47-2,63 (2H, m), 2,80-2,91 (3H, m), 3,45-3,51 (4H, m), 3,58-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,95 (2H, m), 4,66 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,96 (1H, s a), 7,07-7,11 (4H, m)

40

Ejemplo de producción 114

45 Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,55 g, 3,97 mmol) y trietilamina (0,40 g, 3,97 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml). Se añadieron ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,76 g, 2,65 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,26 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,76 g, 3,97 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,80 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilmetoximetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (119)) representado por la siguiente fórmula.

50

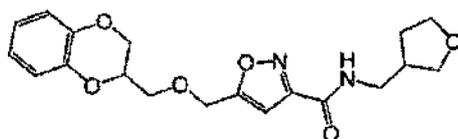


( 1 1 9 )

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (1H, m), 1,78-1,81 (4H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 2,76 (4H, s a), 3,45-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,53 (2H, s), 4,62 (2H, s), 6,71 (1H, s), 6,96 (1H, s a), 7,04 (1H, s), 7,06 (2H, s)

## Ejemplo de producción 115

10 Se añadieron clorhidrato de tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (0,07 g, 0,49 mmol) y trietilamina (0,05 g, 0,49 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). Se añadieron ácido 5-(1,4-benzodioxan-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,12 g, 0,41 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,04 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,10 g, 0,49 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,08 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(1,4-benzodioxan-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (120)) representado por la siguiente fórmula.

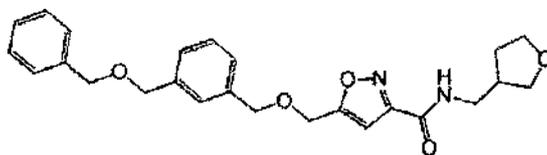


( 1 2 0 )

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,58-3,61 (1H, m), 3,74-3,94 (5H, m), 4,07-4,11 (1H, m), 4,27-4,30 (1H, m), 4,34-4,39 (1H, m), 4,73 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,83-6,90 (4H, m), 7,03 (1H, s a)

## Ejemplo de producción 116

30 Se añadieron clorhidrato de tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (0,19 g, 1,13 mmol) y trietilamina (0,14 g, 1,36 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (8 ml). Se añadieron ácido 5-(3-benciloximetilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,40 g, 1,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,11 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,26 g, 1,36 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,43 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-benciloximetilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (121)) representado por la siguiente fórmula.



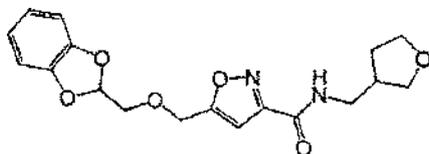
( 1 2 1 )

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,70 (1H, m), 2,02-2,11 (1H, m), 2,51-2,62 (1H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 3,72-3,78 (1H, m), 3,82-3,93 (2H, m), 4,56 (2H, s), 4,57 (2H, s), 4,60 (2H, s), 4,64 (2H, s), 6,73 (1H, s), 7,07 (1H, s a), 7,26-7,37 (9H, m)

## Ejemplo de producción 117

50 Se añadieron clorhidrato de tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (0,06 g, 0,41 mmol) y trietilamina (0,04 g, 0,41 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2 ml). Se añadieron ácido 5-(1,3-benzodioxolan-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,10 g, 0,34 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,03 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,08 g, 0,41 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo.

La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,10 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(1,3-benzodioxolan-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (122)) representado por la siguiente fórmula.

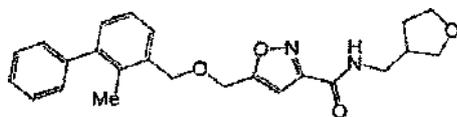


( 1 2 2 )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,63-1,71 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 3,57-3,60 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,83-3,94 (4H, m), 4,10-4,15 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,23-6,25 (1H, t), 6,72 (1H, s), 6,82 (4H, s a), 6,96 (1H, s a)

Ejemplo de producción 118

Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,20 g, 1,48 mmol) y trietilamina (0,15 g, 1,48 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (8 ml). Se añadieron ácido 5-(2-metil-3-fenilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,40 g, 1,24 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,12 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,28 g, 1,48 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,38 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-metil-3-fenilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (123)) representado por la siguiente fórmula.

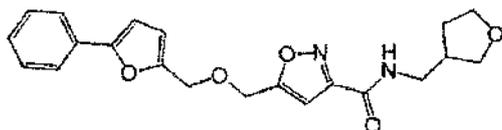


( 1 2 3 )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,52-2,63 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,83-3,94 (2H, m), 4,67 (2H, s), 4,71 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,96 (1H, s a), 7,21-7,30 (4H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,39-7,43 (2H, m)

Ejemplo de producción 119

Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,22 g, 1,60 mmol) y trietilamina (0,16 g, 1,60 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (8 ml). Se añadieron ácido 5-(5-fenilfurfuriloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,40 g, 1,34 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,13 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,31 g, 1,60 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,35 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(5-fenilfurfuriloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (124)) representado por la siguiente fórmula.

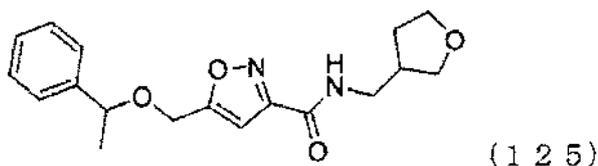


( 1 2 4 )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,64-1,71 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,51-2,61 (1H, m), 3,43-3,46 (2H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,83-3,94 (2H, m), 4,60 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,46 (1H, d), 6,62 (1H, d), 6,72 (1H, s), 6,91 (1H, s a), 7,26-7,29 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,66-7,68 (2H, m)

## Ejemplo de producción 120

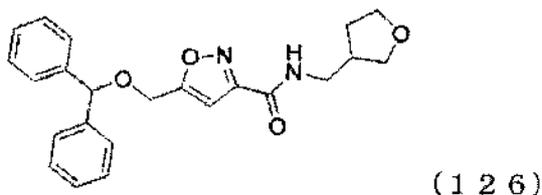
Se añadieron ácido 5-[(1-feniletil)oximetil]isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[(1-feniletil)oximetil] isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (125)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,49 (3H, d), 1,66-1,69 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,86 (1H, dd), 3,92 (1H, td), 4,48 (3H, ddd), 6,67 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,29-7,40 (5H, m)

## Ejemplo de producción 121

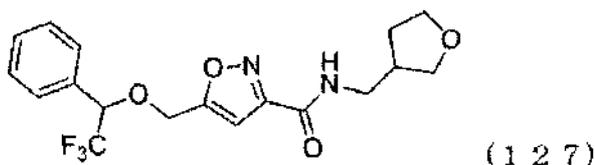
Se añadieron ácido 5-difenilmetoximetilisoxazol-3-carboxílico (0,62 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,37 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-difenilmetoximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (126)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,06-2,13 (1H, m), 2,56-2,59 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,76-3,78 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,64 (2H, s), 5,49 (1H, s), 6,73 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,27-7,37 (10H, m)

## Ejemplo de producción 122

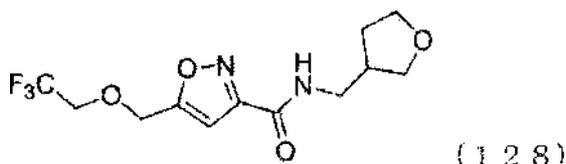
Se añadieron ácido 5-[(1-fenil-2,2,2-trifluoroetil)oximetil]isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[(1-fenil-2,2,2-trifluoroetil)oximetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (127)) representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,65-1,72 (1H, m), 2,06-2,13 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,74-3,80 (1H, m), 3,86 (1H, dd), 3,91-3,93 (1H, m), 4,62-4,76 (3H, m), 6,70-6,80 (1H, m), 6,96 (1H, s a), 7,41-7,49 (5H, m)

#### Ejemplo de producción 123

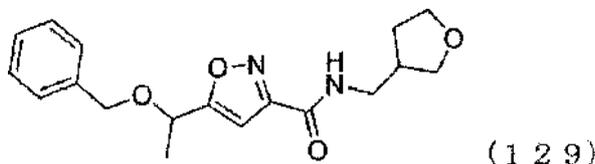
10 Se añadieron ácido 5-[(2,2,2-trifluoroetil)oximetil]isoxazol-3-carboxílico (0,30 g, 1,3 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,22 g, 1,6 mmol), trietilamina (0,16 g, 1,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,16 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,31 g, 1,6 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,32 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[(2,2,2-trifluoroetil)oximetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (128)) representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (1H, m), 2,06-2,13 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,60 (1H, dd), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,96 (4H, m), 4,80 (2H, s), 6,78 (1H, s a), 7,00 (1H, s)

#### 25 Ejemplo de producción 124

30 Se añadieron ácido 5-[1-(benciloxi)etil]isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,58 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[1-(benciloxi)etil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (129)) representado por la siguiente fórmula.

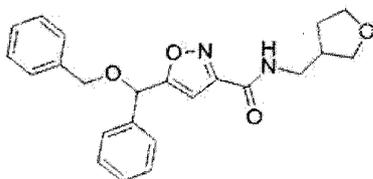


40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,59 (3H, d), 1,63-1,73 (1H, m), 2,07-2,12 (1H, m), 2,55-2,62 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,60 (1H, dd), 3,76-3,78 (1H, m), 3,86 (1H, dd), 3,91-3,93 (1H, m), 4,47 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,70-4,75 (1H, m), 6,69 (1H, d), 6,95 (1H, s), 7,30-7,38 (5H, m)

#### 45 Ejemplo de producción 125

Se añadieron ácido 5-[(1-benciloxi-1-fenilmetil)isoxazol-3-carboxílico (0,44 g, 1,4 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,23 g, 1,7 mmol), trietilamina (0,17 g, 1,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,17 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,32 g, 1,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante

una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,45 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[(1-benciloxi-1-fenilmetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (130)) representado por la siguiente fórmula.



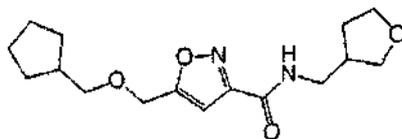
(130)

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,68 (1H, m), 2,02-2,11 (1H, m), 2,55-2,56 (1H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,57 (1H, dd), 3,75 (1H, dd), 3,84 (1H, dd), 3,89-3,91 (1H, m), 4,60 (2H, dd), 5,57 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,91 (1H, s), 7,32-7,44 (10H, m)

15 Ejemplo de producción 126

15 Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,20 g, 1,44 mmol) y trietilamina (0,15 g, 1,44 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (6 ml). Se añadieron ácido 5-ciclopentilmetoximetilisoxazol-3-carboxílico (0,27 g, 1,20 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,12 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,28 g, 1,44 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,33 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-ciclopentilmetoximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (131)) representado por la siguiente fórmula.

25



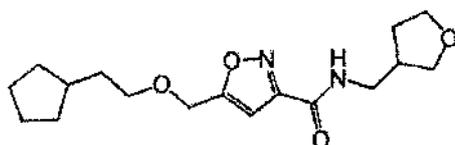
(131)

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,18-1,28 (2H, m), 1,50-1,60 (4H, m), 1,64-1,78 (3H, m), 2,05-2,23 (2H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,39 (2H, d), 3,45-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,62 (2H, s), 6,70 (1H, s), 6,96 (1H, s a)

Ejemplo de producción 127

35 Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,45 g, 3,26 mmol) y trietilamina (0,33 g, 3,26 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (13 ml). Se añadieron ácido 5-(2-ciclopentiletil)oximetilisoxazol-3-carboxílico (0,65 g, 2,72 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,27 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,63 g, 3,26 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,85 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(2-ciclopentiletil)oximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (132)) representado por la siguiente fórmula.

45

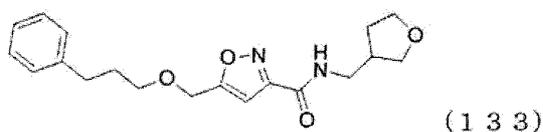


(132)

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,05-1,13 (2H, m), 1,46-1,90 (10H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,52-3,56 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,61 (2H, s), 6,70 (1H, s), 6,94 (1H, s a)

5 Ejemplo de producción 128

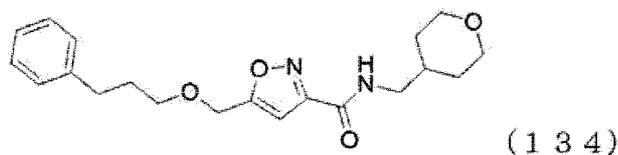
Se añadió ácido 5-(3-fenilpropoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,3 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,48 ml, 3,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,66 g, 3,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,47 g, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,26 g, 2,5 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(3-fenilpropoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (132)) representado por la siguiente fórmula.



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,70-1,65 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 2,69 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,94-3,79 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H)

25 Ejemplo de producción 129

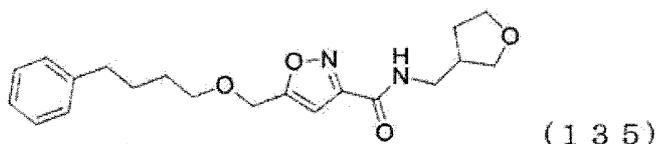
Se añadió ácido 5-(3-fenilpropoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,3 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,48 ml, 3,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,66 g, 3,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,47 g, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,29 g, 2,5 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-fenilpropoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (134)) representado por la siguiente fórmula.



40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,43-1,32 (m, 2H), 1,68-1,65 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 3H), 2,69 (t, 2H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,52 (t, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H)

Ejemplo de producción 130

45 Se añadió ácido 5-(4-fenilbut.oximetil) isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,51 ml, 3,6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,42 g, 2,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,29 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,20 g, 2,0 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,50 g de 3-carboxamida del ácido N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(4-fenilbutoximetil)isoxazol-3-carboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (135)) representado por la siguiente fórmula.



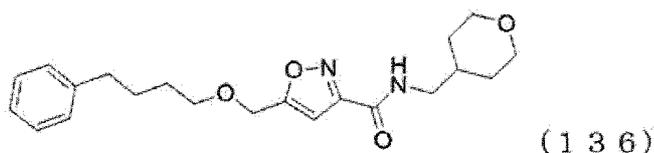
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,68 (m, 5H), 2,08 (c, 1H), 2,64-2,53 (m, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,54 (m, 3H), 3,75 (c, 1H), 3,93-3,79 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H), 7,17 (dd, 3H), 7,27 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H)

5

Ejemplo de producción 131

Se añadió ácido 5-(4-fenilbutoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,51 ml, 3,6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,42 g, 2,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,29 g, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,23 g, 2,0 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,32 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-fenilbutoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (136)) representado por la siguiente fórmula.

15



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38 (c, 2H), 1,66 (m, 6H), 1,82 (m, 1H), 2,62 (t, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,51 (t, 2H), 4,00 (d, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,87 (s a, 1H), 7,17 (d, 3H), 7,27 (d, 1H), 7,29 (d, 1H)

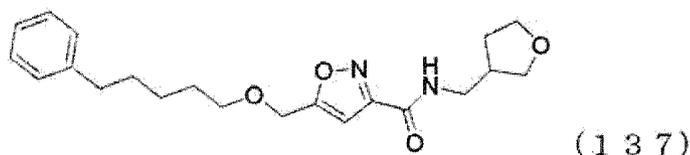
Ejemplo de producción 132

25

Se añadió ácido 5-(5-fenilpentiloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,7 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,49 ml, 3,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,40 g, 2,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,19 g, 1,9 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,30 g de 3-carboxamida del ácido N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(5-fenilpentiloximetil)isoxazol-3-carboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (137)) representado por la siguiente fórmula.

30

35



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,36 (m, 2H), 1,68-1,54 (m, 5H), 2,12-1,71 (m, 1H), 2,63-2,54 (m, 3H), 3,52-3,44 (m, 4H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 4,00-3,79 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 2H)

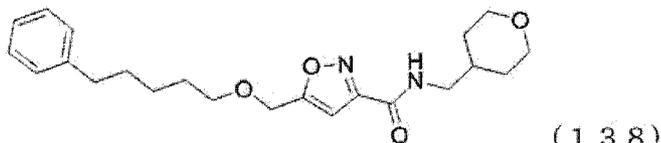
40

Ejemplo de producción 133

Se añadió ácido 5-(5-fenilpentiloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,7 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,49 ml, 3,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,40 g, 2,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó

45

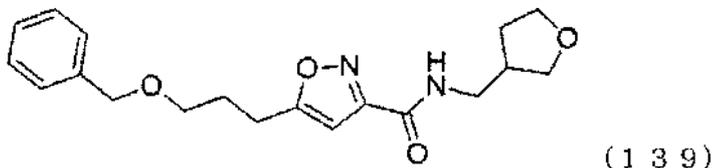
5 durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,22 g, 1,9 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,42 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(5-fenilpentiloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (138)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (m, 4H), 1,68-1,58 (m, 6H), 1,88-1,68 (m, 1H), 2,62-2,59 (t, 2H), 3,40-3,33 (m, 4H), 3,50-3,49 (m, 2H), 4,00-3,52 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 2H)

15 Ejemplo de producción 134

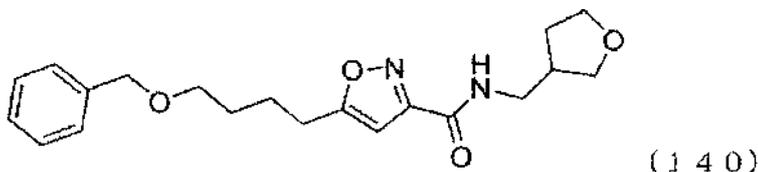
Se añadieron ácido 5-(3-benciloxipropil)isoxazol-3-carboxílico (0,65 g, 2,5 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,43 g, 3,1 mmol), trietilamina (0,32 g, 3,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,30 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,60 g, 3,1 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,44 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-benciloxipropil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (139)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,71 (1H, m), 2,00-2,03 (2H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 2,54-2,60 (1H, m), 2,93 (2H, t), 3,43-3,47 (2H, m), 3,52 (2H, t), 3,58 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,84-3,94 (2H, m), 4,51 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,28-7,40 (5H, m)

35 Ejemplo de producción 135

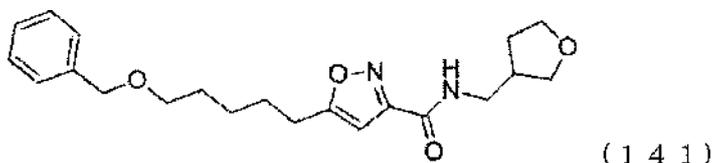
Se añadieron ácido 5-(4-benciloxibutil)isoxazol-3-carboxílico (0,42 g, 1,5 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,26 g, 1,9 mmol), trietilamina (0,19 g, 1,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,19 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,37 g, 1,9 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,62 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-benciloxibutil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (140)) representado por la siguiente fórmula.



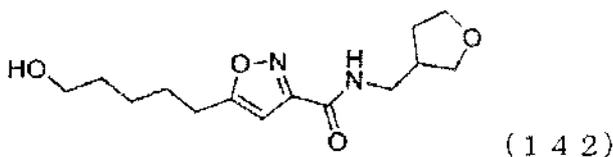
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,67-1,70 (4H, m), 1,79-1,87 (1H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,81 (2H, t), 3,45 (2H, dt), 3,48-3,52 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,84-3,95 (2H, m), 4,51 (2H, s), 6,45 (1H, d), 6,93 (1H, s), 7,30-7,41 (5H, m)

#### 5 Ejemplo de producción 136

Una mezcla de ácido 5-(5-benciloxipentil)isoxazol-3-carboxílico y ácido 5-(5-hidroxipentil)isoxazol-3-carboxílico (1,33 g), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (1,10 g, 8,0 mmol), trietilamina (0,81 g, 8,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,80 mmol) se añadieron a cloroformo (producto de adición de amileno) (25 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,54 g, 8,0 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,59 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(5-benciloxipentil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (141)) representado por la siguiente fórmula:



20 y 0,43 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(5-hidroxipentil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (142)) representado por la siguiente fórmula.



#### 25 Compuesto de la Presente Invención 141

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,39-1,40 (4H, m), 1,61-1,64 (1H, m), 1,68-1,73 (2H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 2,53-2,60 (1H, m), 2,78 (2H, t), 3,45-3,47 (4 H, m), 3,58 (1H, dd), 3,77 (1H, t), 3,86 (1H, dd), 3,88-3,93 (1H, m), 4,50 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,92 (1H, s), 7,34-7,35 (5H, m)

30

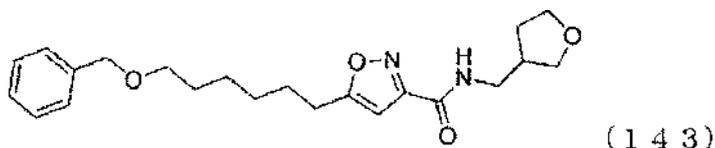
#### Compuesto de la Presente Invención 142

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38-1,41 (4H, m), 1,62-1,66 (1H, m), 1,70-1,73 (2H, m), 2,09-2,10 (1H, m), 2,56-2,61 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,84-3,94 (2H, m), 4,05 (2H, t), 6,44 (1H, s), 6,93 (1H, s)

35

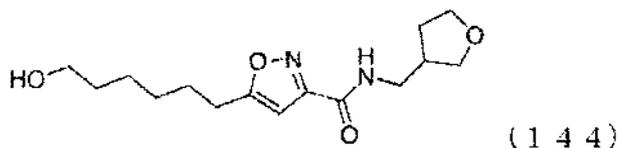
#### Ejemplo de producción 137

Una mezcla de ácido 5-(6-benciloxihexil)isoxazol-3-carboxílico y ácido 5-(6-hidroxihexil)isoxazol-3-carboxílico (1,23 g), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (1,10 g, 8,0 mmol), trietilamina (0,81 g, 8,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,80 mmol) se añadieron a cloroformo (producto de adición de amileno) (25 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,54 g, 8,0 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,32 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(6-benciloxihexil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (143)) representado por la siguiente fórmula:



50

y 0,14 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(6-hidroxihexil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (144)) representado por la siguiente fórmula.



5

Compuesto de la Presente Invención 143

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,37-1,45 (4H, m), 1,56-1,65 (3H, m), 1,66-1,75 (2H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,54-2,60 (1H, m), 2,78 (2H, t), 3,45-3,47 (4H, m), 3,58 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,86 (1H, dd), 3,90-3,92 (1H, m), 4,51 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,28-7,37 (5H, m)

10

Compuesto de la Presente Invención 144

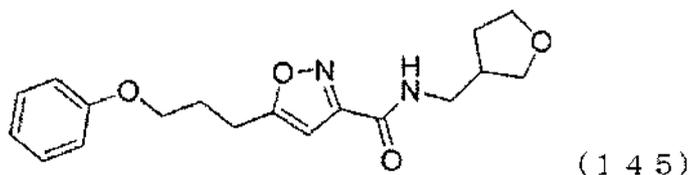
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38 (4H, td), 1,57-1,68 (3H, m), 1,71-1,75 (2H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,86 (1H, dd), 3,91 (1H, td), 4,05 (2H, t), 6,46 (1H, s), 6,95 (1H, s)

15

Ejemplo de producción 138

20 Se añadieron ácido 5-(3-fenoxipropil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo  
25 dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fenoxipropil)isoxazol -3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (145)) representado por la siguiente fórmula.

30

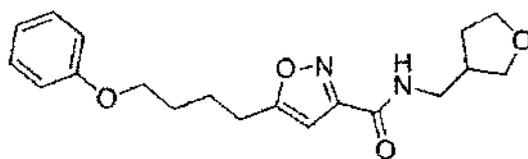


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,70 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 3,03 (2H, t), 3,43-3,47 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,83-3,94 (2H, m), 4,02 (2H, t), 6,50 (1H, s), 6,88-6,90 (2H, m), 6,94-6,98 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,28-7,30 (2H, m)

35

Ejemplo de producción 139

40 Se añadieron ácido 5-(4-fenoxibutil)isoxazol-3-carboxílico (0,52 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo  
45 dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(4-fenoxibutil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (146)) representado por la siguiente fórmula.

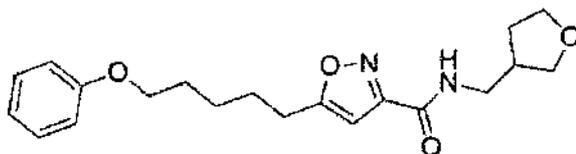


( 1 4 6 )

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,69 (1H, m), 1,83-1,98 (4H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 2,54-2,61 (1H, m), 2,89 (2H, t), 3,44-3,47 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,84-3,94 (2H, m), 3,99 (2H, t), 6,48 (1H, s), 6,89 (2H, ddd), 6,95 (2H, dc), 7,27-7,31 (2H, m)

## Ejemplo de producción 140

10 Se añadieron ácido 5-(5-fenoxipentil)isoxazol-3-carboxílico (0,70 g, 2,5 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,42 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,31 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,30 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (8 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,58 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,81 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(5-fenoxipentil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (147)) representado por la siguiente fórmula.

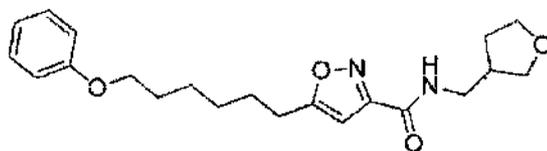


( 1 4 7 )

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,55-1,59 (2H, m), 1,65-1,71 (1H, m), 1,76-1,86 (4H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,83 (2H, t), 3,46 (2H, dd), 3,59 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,86 (1H, dd), 3,91 (1H, td), 3,96 (2H, t), 6,46 (1H, s), 6,87-6,96 (4H, m), 7,27-7,29 (2H, m)

## Ejemplo de producción 141

30 Se añadieron ácido 5-(6-fenoxihexil)isoxazol-3-carboxílico (0,72 g, 2,5 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,42 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,31 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,30 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (8 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,58 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,77 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(6-fenoxihexil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (148)) representado por la siguiente fórmula.



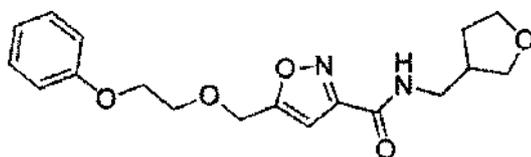
( 1 4 8 )

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40-1,56 (4H, m), 1,64-1,68 (1H, m), 1,72-1,82 (4H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,81 (2H, t), 3,46 (2H, dt), 3,58 (1H, dd), 3,73-3,79 (1H, m), 3,86 (1H, dd), 3,88-3,93 (1H, m), 3,95 (2H, t), 6,45 (1H, s), 6,87-6,95 (4H, m), 7,27-7,29 (2H, m)

## Ejemplo de producción 142

50 Se añadieron ácido 5-(2-fenoxietoximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,40 g, 5,3 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,88-g, 6,4 mmol), trietilamina (0,65 g, 6,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,08 g, 0,64 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (20 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,23 g, 6,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo

dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,60 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fenoxietoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (149)) representado por la siguiente fórmula.

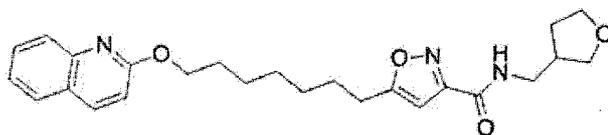


(149)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,69 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,56-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,88 (1H, m), 3,91-3,93 (3R, m), 4,15-4,17 (2H, m), 4,77 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,90-7,00 (4H, m), 7,27-7,32 (2H, m)

## Ejemplo de producción 143

Se añadieron ácido 5-[7-(2-quinoliloxi)heptil]isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,4 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-[7-(2-quinoliloxi)heptil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (150)) representado por la siguiente fórmula.

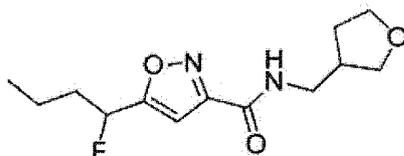


(150)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40-1,44 (4H, m), 1,47-1,51 (2H, m), 1,66-1,74 (3H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,52-2,60 (1H, m), 2,79 (2H, t), 3,43-3,47 (2H, m), 3,58 (1H, dd), 3,73-3,79 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,46 (2H, t), 6,44 (1H, s), 6,89 (1H, d), 6,92 (1H, s), 7,34-7,38 (1H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,71 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,97 (1H, d)

## Ejemplo de producción 144

Se añadieron ácido 5-(1-fluorobutil) isoxazol-3-carboxílico (120 mg, 0,64 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (114 mg, 0,83 mmol), trietilamina (0,23 ml, 1,65 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (9 mg, 0,06 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (160 mg, 0,83 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 166 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(1-fluorobutil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (151)) representado por la siguiente fórmula.

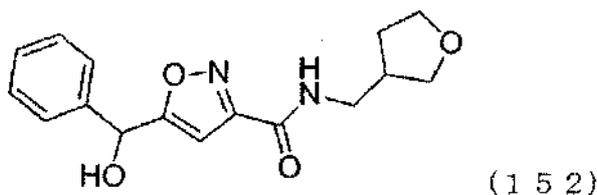


(151)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,00 (t, 3H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 1H), 1,87-2,15 (m, 3H), 2,54-2,63 (m, 1H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 5,59 (ddd, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,94 (s a, 1H)

## Ejemplo de producción 145

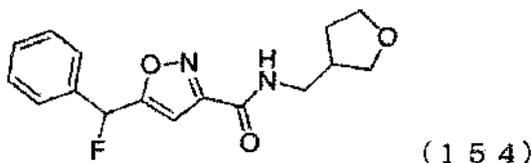
Se añadieron ácido 5-(hidroxifenilmetil)isoxazol-3-carboxílico (2,56 g, 10,4 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-  
 5 ilmetilamina (1,77 g, 13,0 mmol), trietilamina (1,31 g, 13,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,18 g, 1,3 mmol) a  
 cloroformo (producto de adición de amileno) (13 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)  
 carbodiimida (2,42 g, 13,0 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y  
 después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo  
 dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre  
 10 sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en  
 columna sobre gel de sílice para obtener 2,78 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(1-fenil-1-hidroximetil)isoxazol-3-  
 carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención  
 (152)) representado por la siguiente fórmula.



15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,67 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,53-2,59 (1H, m), 3,43-3,46 (2H, m), 3,58  
 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,84 (1H, dd), 3,89-3,91 (1H, m), 5,97 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,37-7,45 (5H, m)

## Ejemplo de producción 146

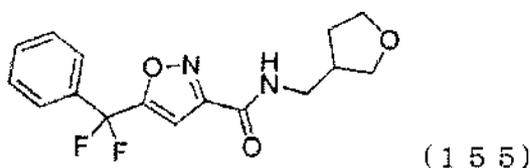
20 Se añadieron ácido 5-(1-fluoro-1-fenilmetil)isoxazol-3-carboxílico (250 mg, 1,13 mmol), clorhidrato de  
 tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (202 mg, 1,47 mmol), trietilamina (0,41 ml, 2,94 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (15 mg,  
 0,11 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-  
 25 dimetilaminopropil)carbodiimida (282 mg, 1,47 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó  
 durante una noche. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó  
 secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después  
 se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para  
 obtener 200 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(1-fluoro-1-fenilmetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el  
 presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (154)) representado por la siguiente  
 30 fórmula.



35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,77 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,58  
 (dd, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,64-6,67 (m, 1H), 6,92 (s a, 1H), 7,42-7,45 (m, 5H)

## Ejemplo de producción 147

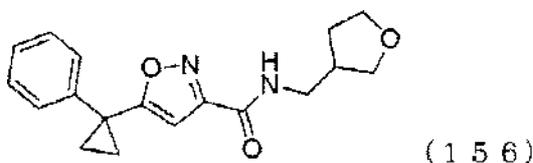
40 Se añadieron simultáneamente clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (200 mg, 1,45 mmol) y una solución  
 acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (10 ml) a una solución en tolueno (10 ml) de cloruro del ácido 5-(1,1-difluoro-1-  
 fenilmetil)isoxazol-3-carboxílico (< 0,60 mmol), en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó vigorosamente en  
 refrigeración con hielo-agua durante 1 hora y después la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de  
 etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y  
 después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice  
 45 para obtener 190 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(1,1-difluoro-1-fenilmetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo  
 sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (155)) representado  
 por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,72 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,82-3,86 (m, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 1H), 6,92 (s a, 1H), 7,46-7,61 (m, 5H)

5 Ejemplo de producción 148

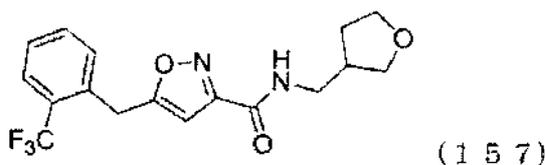
Se añadieron simultáneamente clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (250 mg, 1,82 mmol) y una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (20 ml) a una solución en tolueno (20 ml) de cloruro del ácido 5-(1-fenilciclopropil)isoxazol-3-carboxílico (< 1,83 mmol), en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos en refrigeración con hielo-agua, y después la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 504 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(1-fenilciclopropil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (156)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,41-1,46 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,49-2,59 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 2H), 3,56 (dd, J = 8,9, 5,3Hz, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 6,86 (s a, 1H), 7,29-7,42 (m, 5H)

Ejemplo de producción 149

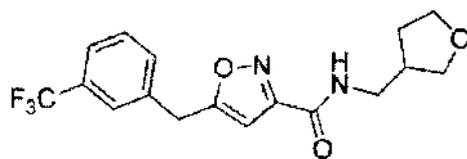
Se añadieron ácido 5-(2-trifluorometilbencil)isoxazol-3-carboxílico (380 mg, 1,40 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (239 mg, 1,74 mmol), trietilamina (0,46 ml, 3,28 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,13 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (295 mg, 1,54 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5,5 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua al concentrado y la mezcla se extrajo una vez con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 130 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-trifluorometilbencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (157)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,73 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,49-2,63 (m, 1H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 8,9, 5,3Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,82-3,94 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H).

Ejemplo de producción 150

Se añadieron ácido 5-(3-trifluorometilbencil)isoxazol-3-carboxílico (242 mg, 0,89 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (155 mg, 1,15 mmol), trietilamina (0,32 ml, 2,30 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,11 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (220 mg, 1,15 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 130 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-trifluorometilbencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (158)) representado por la siguiente fórmula.

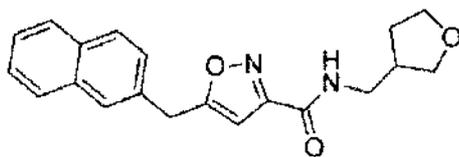


( 1 5 8 )

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,71 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 6,6, 6,6Hz, 2H), 3,58 (dd, J = 8,7, 5,3Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,82-3,94 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,43-7,59 (m, 4H)

## Ejemplo de producción 151

10 Se añadieron ácido 5-(naftalen-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxílico (204 mg, 0,81 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (204 mg, 1,48 mmol), trietilamina (0,38 ml, 2,75 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,11 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (264 mg, 1,38 mmol) a la mezcla a - temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 166 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(naftalen-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (159)) representado por la siguiente fórmula.

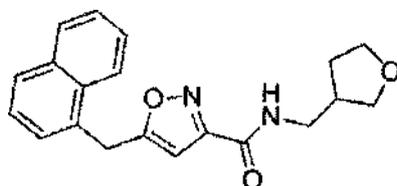


( 1 5 9 )

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,72 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,52-2,61 (m, 1H), 3,41-3,46 (m, 2H), 3,57 (dd, J = 9,0, 5,3Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,82-3,93 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 6,43 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,78-7,86 (m, 3H)

## Ejemplo de producción 152

25 Se añadieron ácido 5-(naftalen-1-ilmetil)isoxazol-3-carboxílico (123 mg, 0,49 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (123 mg, 0,90 mmol), trietilamina (0,23 ml, 1,66 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (9 mg, 0,06 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (159 mg, 0,83 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 95 mg de 4-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(naftalen-1-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (160)) representado por la siguiente fórmula.



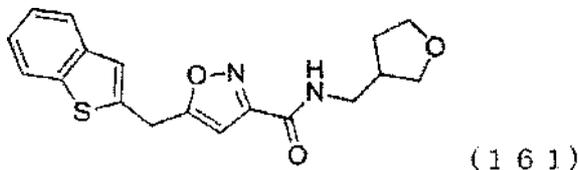
( 1 6 0 )

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,57-1,67 (m, 1H), 1,99-2,08 (m, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,52-3,57 (m, 1H), 3,69-3,93 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,96 (s a, 1H), 7,37-7,54 (m, 4H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 2H)

## Ejemplo de producción 153

45 Se añadieron simultáneamente clorhidrato de tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (150 mg, 1,09 mmol) y una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (8 ml) a una solución en tolueno (10 ml) de cloruro del ácido 5-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxílico (< 0,38 mmol), en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos en refrigeración con hielo-agua, y después la mezcla de reacción se extrajo una vez con acetato

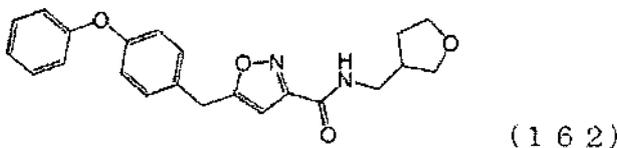
de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 104 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(benzo[b]tiofen-2-ilmetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (161)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,71 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,50-2,63 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,58 (dd, J = 8,9, 5,3Hz, 1H), 3,72-3,79 (m, 1H), 3,82-3,94 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,69-7,73 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H)

Ejemplo de producción 154

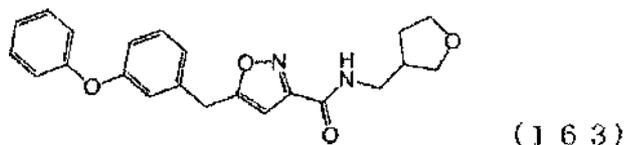
15 Se añadieron clorhidrato de tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (0,20 g, 1,46 mmol) y trietilamina (0,15 g, 1,46 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7 ml). Se añadieron ácido 5-(4-fenoxibencil)isoxazol-3-carboxílico (0,36 g, 1,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,12 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,28 g, 1,46 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,34 g de N-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-5-(4-fenoxibencil)isoxazol -3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (162)) representado por la siguiente fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,70 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,51-2,61 (1H, m), 3,43-3,46 (2H, m), 3,56-3,60 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,83-3,92 (2H, m), 4,09 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,96-7,02 (5H, m), 7,09-7,14 (1H, m), 7,20-7,22 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m)

30 Ejemplo de producción 155

35 Se añadieron clorhidrato de tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (0,17 g, 1,22 mmol) y trietilamina (0,12 g, 1,22 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (6 ml). Se añadieron ácido 5-(3-fenoxibencil)isoxazol-3-carboxílico (0,30 g, 1,02 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,10 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,23 g, 1,22 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-5-(3-fenoxibencil)isoxazol -3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (163)) representado por la siguiente fórmula.

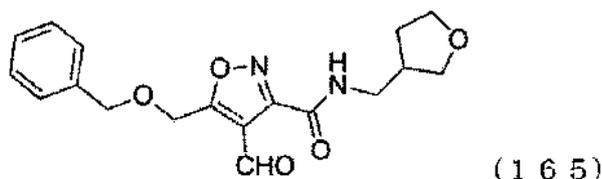


45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,71 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,51-2,61 (1H, m), 3,43-3,46 (2H, m), 3,56-3,59 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,82-3,94 (2H, m), 4,08 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,90-7,02 (6H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,28-7,37 (3H, m)

50 Ejemplo de producción 156

Una solución n-butillitio 1,64 mol/l en hexano (15,2 ml, 25,0 mmol) se añadió gota a gota a una solución en tetrahydrofurano (50 ml) de N-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-5-(benciloximetil)isoxazol -3-carboxamida (3,16 g, 9,99

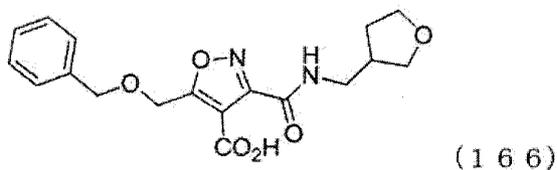
mmol) a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  o menos en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  o menos durante 1 hora, se añadió una solución de N,N-dimetilformamida (3 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a una temperatura en el intervalo de  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas. Después, se vertió en la misma ácido clorhídrico 1 mol/l (aproximadamente 20 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,46 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-formil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (165)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,65-1,75 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 2H), 3,62 (dd,  $J = 9,0, 5,1\text{Hz}$ , 1H), 3,74-3,82 (m, 1H), 3,84-3,97 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 7,30-7,43 (m, 6H), 10,40 (s, 1H)

#### Ejemplo de producción 157

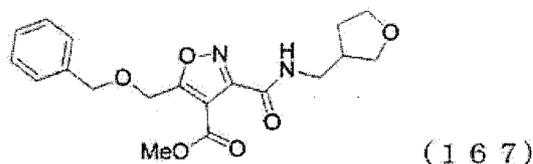
Una solución de n-butilitio 1,58 mol/l en hexano (12,5 ml, 19,8 mmol) se añadió gota a gota a una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil)isoxazol -3-carboxamida (2,50 g, 7,90 mmol) a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  o menos en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  o menos durante 30 minutos. Después, se introdujo dióxido de carbono en la mezcla de reacción y la mezcla se agitó adicionalmente de  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas. Posteriormente, se vertió en la misma ácido clorhídrico 1 mol/l (aproximadamente 20 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en éter diisopropílico y se filtró para obtener 2,00 g de ácido 5-benciloximetil-3-[N-(3-tetrahidrofuranoilmetil)carbamoyl]isoxazol-4-carboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (166)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,64-1,77 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,58-2,70 (m, 1H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,64 (dd,  $J = 9,2, 4,6\text{Hz}$ , 1H), 3,75-3,88 (m, 2H), 3,92-3,99 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,28-7,40 (m, 6H), 7,56 (s, 1H)

#### Ejemplo de producción 158'

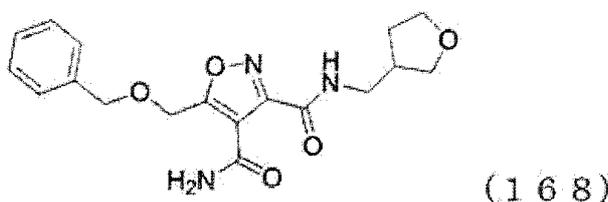
Se añadieron N,N-dimetilformamida (7 mg, 0,10 mmol) y cloruro de oxalilo (0,17 ml, 2,00 mmol) a una solución en acetato de etilo (15 ml) de ácido 5-benciloximetil-3-[N-(3-tetrahidrofuranoilmetil)carbamoyl]isoxazol-4-carboxílico (<1,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió metanol (5 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 minutos y se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 223 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-metoxi carbonil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (167)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,65-1,75 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 3,47-3,53 (m, 2H), 3,60 (dd,  $J = 8,7, 5,5\text{Hz}$ , 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,30-7,40 (m, 5H), 7,95 (s a, 1H)

5 Ejemplo de producción 159

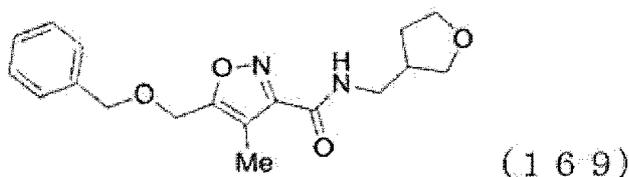
Se añadieron N,N-dimetilformamida (7 mg, 0,10 mmol) y cloruro de oxalilo (0,17 ml, 2,00 mmol) a una solución en acetato de etilo (15 ml) de ácido 5-benciloximetil-3-[N-(3-tetrahidrofuranoilmetil)carbamoil] isoxazol-4-carboxílico (<1,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se le añadió una solución acuosa al 28 % de amoníaco (10 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 minutos y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 265 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-carbamoil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (168)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,63-1,73 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 2H), 3,62 (dd,  $J = 8,9, 5,0\text{Hz}$ , 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,61 (s a, 1H), 7,29-7,43 (m, 6H), 9,81 (s a, 1H)

Ejemplo de producción 160

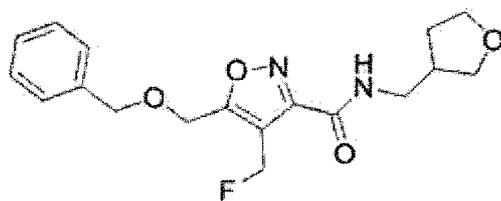
Se añadieron hidruro de tributilestaño (544 mg, 1,87 mmol) y azobisisobutironitrilo (51 mg, 0,32 mmol) a una solución en tolueno (20 ml) de S-metil éster de 4-O-(5-benciloximetil-3-[N-(3-tetrahidrofuranoilmetil)carbamoil]isoxazolilmetil)éster del ácido ditiocarboxílico (680 mg, 1,56 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 400 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-metil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (169)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,63-1,72 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 1H), 3,42-3,47 (m, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,95 (s a, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H)

Ejemplo de producción 161

se añadió trifluoruro de bis (2-metoxietil) amino-azufre (0,28 ml, 1,50 mmol) a una solución en tolueno (8 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-hidroxi metil)isoxazol-3-carboxamida (400 mg, 1,16 mmol) en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó durante 30 minutos en refrigeración con hielo-agua y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 124 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-fluorometil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (170)) representado por la siguiente fórmula.

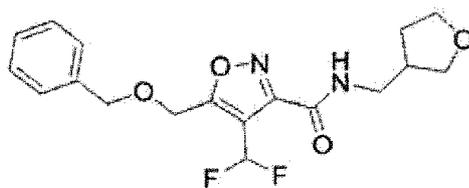


(170)

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,52-2,63 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,72 (d, 2H), 5,62 (d, 2H), 6,98 (s a, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H)

## Ejemplo de producción 162

10 Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,64 ml, 3,49 mmol) a una solución en tolueno (4 ml) de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-formil) isoxazol-3-carboxamida (400 mg, 1,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 340 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-difluorometil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (171)) representado por la siguiente fórmula.

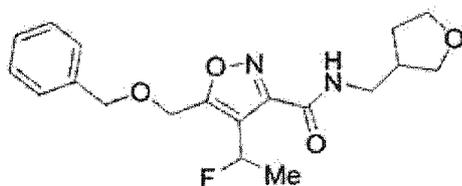


(171)

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,53-2,65 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,80-4,81 (m, 2H), 6,97 (s a, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H)

## Ejemplo de producción 163

25 Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,42 ml, 2,29 mmol) a una solución en diclorometano (10 ml) de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-[5-benciloximetil-4-(1-hidroxietil)]isoxazol-3-carboxamida (550 mg, 1,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos, y después se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 460 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-[5-benciloximetil-4-(1-fluoroetil)]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (172)) representado por la siguiente fórmula.



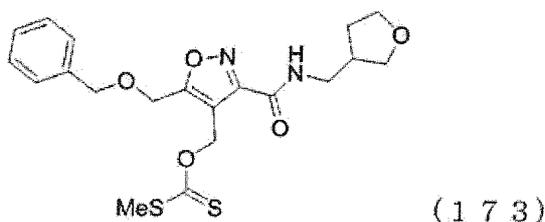
(172)

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,74 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,41-3,47 (m, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,82-3,96 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,71 (d, 1H), 4,79 (d, 1H), 6,19 (m, 1H), 6,98 (s a, 1H), 7,35 (m, 5H)

40

## Ejemplo de producción 164

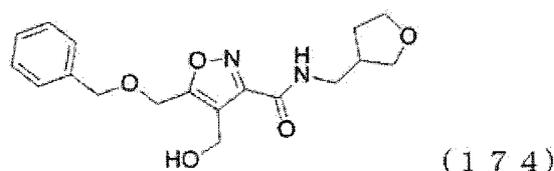
Se añadió hidruro sódico al 60 % (108 mg, 2,70 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-hidroximetil)isoxazol-3-carboxamida (780 mg, 2,25 mmol) en refrigeración con hielo-agua. Después de agitar durante 15 minutos, en refrigeración con hielo-agua, se le añadió bisulfuro de carbono (0,8 ml). La mezcla se agitó adicionalmente durante 10 minutos y después se le añadió yoduro de metilo (0,8 ml). Después de agitar durante 10 minutos, en refrigeración con hielo-agua, se añadió agua y la mezcla se extrajo una vez con una solución mixta de acetato de etilo y hexano. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 840 mg de S-metil éster de 4-O-(5-benciloximetil-3-[N-(3-tetrahidrofuranoilmetil)carbamoil]isoxazolilmetil)éster del ácido ditiocarboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (173)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,72 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,80 (s, 2H), 6,94 (s a, 1H), 7,29-7,39 (m, 5H)

## Ejemplo de producción 165

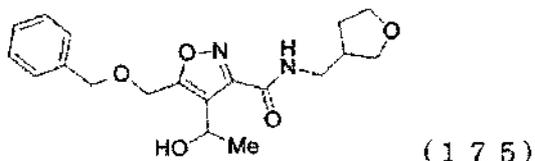
Se añadió borohidruro sódico (400 mg, 10,6 mmol) a una solución en metanol (16 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-formil) isoxazol-3-carboxamida (800 mg, 2,32 mmol) en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó durante 30 minutos en refrigeración con hielo-agua, y después la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. Al concentrado se añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 640 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-hidroxi metil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (174)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,73 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,56-4,66 (m, 7H), 7,15 (s a, 1H), 7,30-7,41 (m, 5H)

## Ejemplo de producción 166

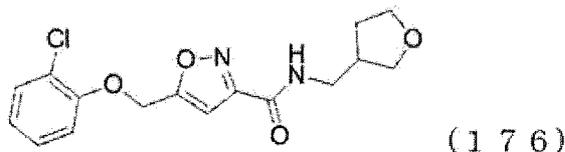
Una solución de bromuro de metilmagnesio 0,98 mol/l en tetrahidrofurano (8,0 ml, 7,84 mmol) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-(5-benciloximetil-4-formil) isoxazol-3-carboxamida (900 mg, 2,61 mmol) en refrigeración con hielo-agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en hielo y ácido clorhídrico diluido, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 751 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-[5-benciloximetil-4-(1-hidroxi etil)]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (175)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,64-1,73 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,53-2,65 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 1H), 4,53-4,67 (m, 4H), 4,85-4,93 (m, 1H), 5,23-5,26 (m, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,30-7,42 (m, 5H)

## Ejemplo de producción 167

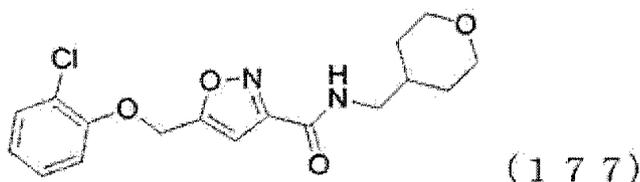
Se añadió ácido 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmol) a N,N-dimetilformamida deshidratada (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (1,10 ml, 7,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,50 g, 7,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,07 g, 7,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,44 g, 4,0 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,27 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (176)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,56 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,44 (1H, m), 3,22 (2H, t), 3,45 (1H, m), 3,76-3,65 (3H, m), 5,45 (2H, s), 6,92 (1H, s), 7,03 (1H, m), 7,32 (2H, m), 7,47 (1H, d), 8,97 (1H, t)

## Ejemplo de producción 168

Se añadió ácido 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,2 g, 4,7 mmol) a N,N-dimetilformamida deshidratada (6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (1,33 ml, 9,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,08 g, 5,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,77 g, 7,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,60 g, 5,9 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (177)) representado por la siguiente fórmula.

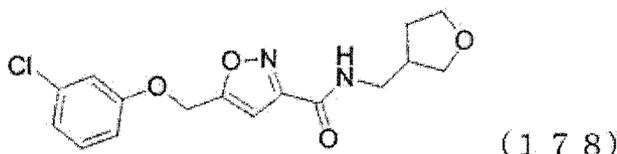


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,18 (2H, m), 1,54 (2H, d), 1,77 (1H, m), 3,13 (2H, t), 3,24 (2H, t), 3,84 (2H, d), 5,49 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,02 (1H, m), 7,33 (2H, m), 7,47 (1H, d), 8,84 (1H, t)

## Ejemplo de producción 169

Se añadió ácido 5-(3-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (1,10 ml, 7,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,50 g, 7,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,07 g, 7,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,44 g, 4,0 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

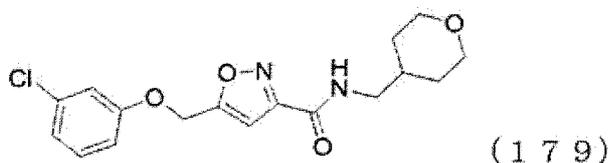
5 durante 4 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,25 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (178)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64 (1H, m), 2,09 (1H, m), 2,57 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,58 (1H, c), 3,95-3,72 (3H, m), 5,18 (2H, s), 6,84 (2H, m), 6,96 (2H, m), 7,22 (1H, d)

#### Ejemplo de producción 170

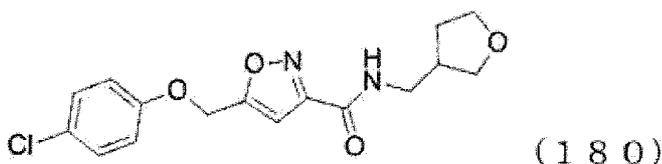
15 Se añadió ácido 5-(3-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,0 g, 4,0 mmol) a N,N-dimetilformamida (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (1,10 ml, 7,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,50 g, 7,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (1,07 g, 7,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,50 g, 4,3 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (179)) representado por la siguiente fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,44-1,30 (2H, m), 1,66 (2H, d), 1,83 (1H, m), 3,37 (4 H, m), 4,0 (2H, d), 5,17 (2H, s), 6,84 (2H, m), 6,99 (2H, t), 7,22 (1H, d)

#### Ejemplo de producción 171

30 Se añadieron ácido 5-[(4-clorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol) y tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (208 mg, 2,05 mmol) a tetrahydrofurano deshidratado (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,46 g, 2,80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas. La mezcla se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 305 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-[(4-clorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (180)) representado por la siguiente fórmula.

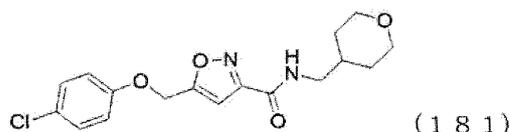


40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,70 (1H, m), 2,06-2,12 (1H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,58 (1H, dd), 3,75-3,95 (3H, m), 5,26 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,87-6,91 (3H, m), 7,25-7,28 (2H, m)

45

## Ejemplo de producción 172

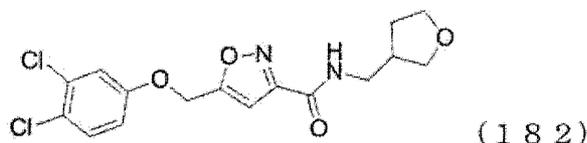
Se añadieron ácido 5-[(4-clorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol) y tetrahidropiran-4-ilmetilamina (237 mg, 2,05 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,46 g, 2,80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas. La mezcla se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 320 mg de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-[(4-clorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (181)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42-1,35 (2H, m), 1,6 (2H, d), 1,85 (1H, m), 3,37 (4H, m), 4,0 (2H, d), 5,18 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,87-6,89 (3H, m), 7,26 (2H, d)

## Ejemplo de producción 173

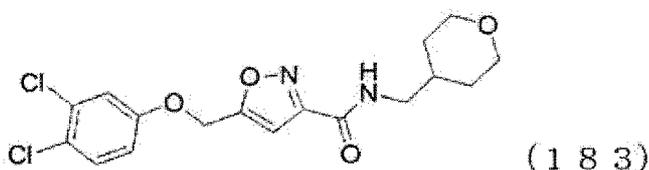
Se añadieron ácido 5-[(3,4-diclorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,74 mmol) y tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (211 mg, 2,09 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,35 g, 2,61 mmol) y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas. La mezcla se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 400 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[(3,4-diclorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (182)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,60 (1H, m), 2,20-2,0 (1H, m), 2,6 (1H, t), 3,45 (1H, t), 3,62 (1H, m), 3,75 (1H, c), 3,95-3,80 (2H, m), 5,20 (2H, s), 6,85-6,78 (2H, m), 6,98-6,88 (1H, s a), 7,08 (1H, d), 7,36 (1H, d)

## Ejemplo de producción 174

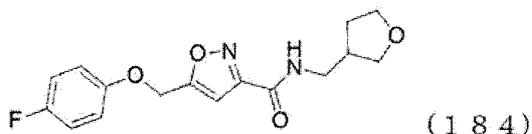
Se añadieron ácido 5-[(3,4-diclorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxílico (400 mg, 1,39 mmol) y tetrahidropiran-4-ilmetilamina (193 mg, 1,67 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,00 g, 2,00 mmol) y después la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas. La mezcla se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 300 mg de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-[(3,4-diclorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (183)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,35-1,48 (2H, m), 1,65-1,68 (2H, d), 1,85-86 (1H, m), 3,33-3,41 (4H, m), 4,00 (2H, dd), 5,16 (2H, s), 6,83 (2H, m), 6,86 (1H, s a), 7,06 (1H, d)

5 Ejemplo de producción 175

Se añadieron ácido 5-[(4-fluorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 2,18 mmol) y tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (211 mg, 2,09 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,35 g, 2,61 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas. La mezcla se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 320 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[(4-fluorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (184)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,78-1,60 (1H, m), 2,18-2,0 (1H, m), 2,6 (1H, t), 3,48 (2H, t), 3,66-3,52 (1H, m), 3,80-3,70 (3H, m), 5,16 (2H, s), 6,78 (1H, s), 7,60-6,60 (5H, m)

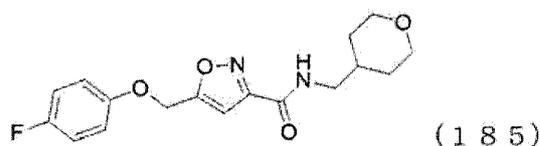
20

Ejemplo de producción 176

Se añadieron ácido 5-[(4-fluorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 2,18 mmol) y tetrahidropiran-4-ilmetilamina (660 mg, 6,60 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (1,80 g, 3,50 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 horas. La mezcla se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 250 mg de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-[(4-fluorofenoxi)metil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (185)) representado por la siguiente fórmula.

25

30



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,45-1,30 (2H, m), 1,65 (2H, d), 1,95-1,8 (1H, m), 3,45-3,30 (4H, m), 4,0 (2H, dd), 5,3 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,96-6,82 (3H, m), 7,06-6,98 (2H, m)

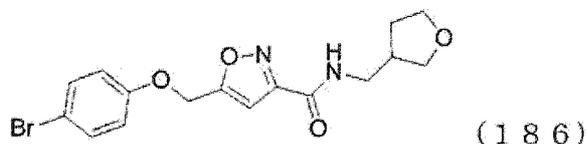
35

Ejemplo de producción 177

Se añadió ácido 5-(4-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,7 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,30 ml, 2,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,48 g, 2,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,34 g, 2,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,19 g, 1,8 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,25 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (186)) representado por la siguiente fórmula.

40

45



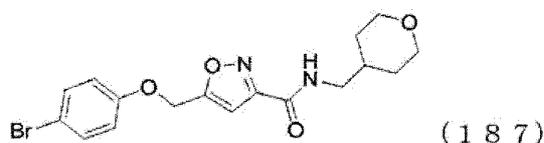
50

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,58 (1H, m), 1,91 (1H, m), 2,46 (1H, m), 3,22 (2H, t), 3,44 (1H, dd), 3,68 (3H, m), 5,53 (2H, s), 6,91 (1H, s), 7,04 (2H, d), 7,49 (2H, d), 8,92 (1H, t)

Ejemplo de producción 178

5 Se añadió ácido 5-(4-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,1 g, 3,7 mmol) a N,N-dimetilformamida (6 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (1,03 ml, 7,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,85 g, 4,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,60 g, 4,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,47 g, 4,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,29 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (187)) representado por la siguiente fórmula.

15



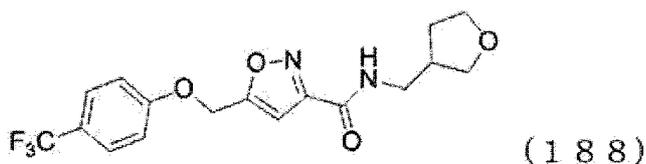
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,18 (2H, m), 1,53 (2H, d), 1,78 (1H, m), 3,13 (2 H, t), 3,20 (2H, t), 3,84 (2H, d), 5,35 (2H, s), 6,90 (1H, s), 7,04 (2H, d), 7,49 (2H, d), 8,82 (1H, t)

20

Ejemplo de producción 179

25 Se añadió ácido 5-(4-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,43 ml, 3,1 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,60 g, 3,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,42 g, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,23 g, 2,3 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,16 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-trifluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (188)) representado por la siguiente fórmula.

30



35

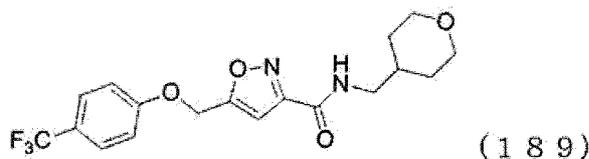
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,69-1,65 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 1H), 2,59-2,56 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,58 (d, 2H)

Ejemplo de producción 180

40

45 Se añadió ácido 5-(4-Trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,43 ml, 3,1 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,60 g, 3,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,42 g, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,26 g, 2,3 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,25 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (189)) representado por la siguiente fórmula.

50



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (m, 2H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 4,00-3,96 (m, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,58 (d, 2H)

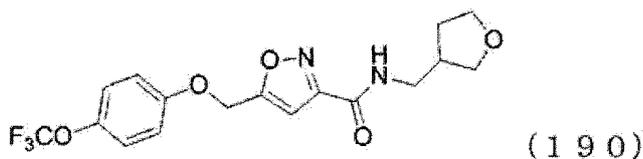
5

Ejemplo de producción 181

Se añadió ácido 5-(4-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40- ml, 3,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,45 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,32 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,22 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(4-trifluorometoxifenoxi metil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (190)) representado por la siguiente fórmula.

10

15



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,25-1,1 (m, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 2,6-2,5 (m, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,6 (c, 1H), 3,8-3,6 (m, 1H), 4,0-3,8 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,0-6,86 (m, 3H), 7,18 (d, 2H)

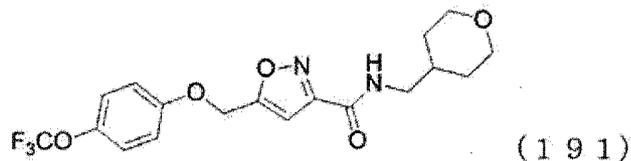
Ejemplo de producción 182

25

Se añadió ácido 5-(4-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,10 g, 0,33 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,069 ml, 0,5 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,76 g, 0,40 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,053 g, 0,40mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,042 g, 0,37 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,066 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-trifluorometoxifenoxi metil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (191)) representado por la siguiente fórmula.

30

35



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (2H, m), 1,67 (2H, d), 1,85 (1H, m), 3,37 (4H, m), 3,98 (2H, d), 5,19 (2H, s), 6,79 (1H, s), 6,87 (1H, t), 6,93 (2 H, d), 7,17 (2H, d)

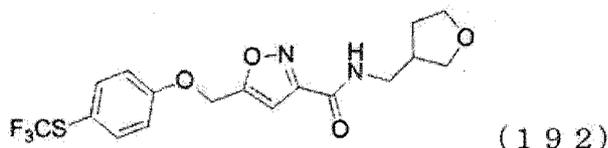
40

Ejemplo de producción 183

Se añadió ácido 5-(4-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,6 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,30 ml, 2,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,45 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,32 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,17 g, 1,7 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a

45

- temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-trifluorometiltio- fenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (192)) representado por la siguiente fórmula.

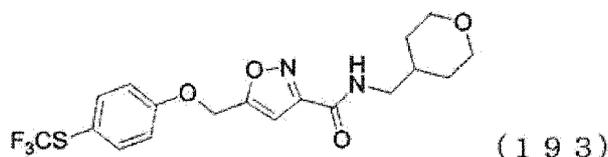


- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,71-1,61 (1H, m), 2,11-2,04 (1H, m), 2,61-2,54 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,61-3,57 (1H, m), 3,79-3,73 (1H, m), 3,94-3,83 (2H, m), 5,21 (2H, s), 6,81 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 7,00-6,97 (2H, d), 7,61 (2H, d)

#### Ejemplo de producción 184

- 15 Se añadió ácido 5-(4-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,6 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,30 ml, 2,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,45 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,32 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,20 g, 1,7 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(4-trifluorometiltio- fenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (191)) representado por la siguiente fórmula.

25

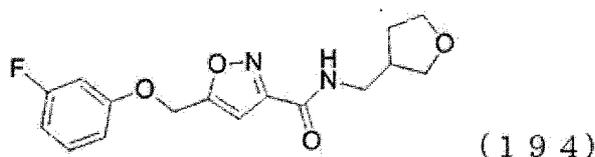


- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (2H, m), 1,58 (2H, d), 1,89-1,83 (1H, m), 3,41-3,33 (4H, m), 4,00-3,96 (2H, m), 5,21 (2H, s), 6,81 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,99 (2H, d), 7,61 (2H, d)

#### Ejemplo de producción 185

- 35 Se añadió ácido 5-(3-fluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,70 g, 3,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,82 ml, 5,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,68 g, 3,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,48 g, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,33 g, 3,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (194)) representado por la siguiente fórmula.

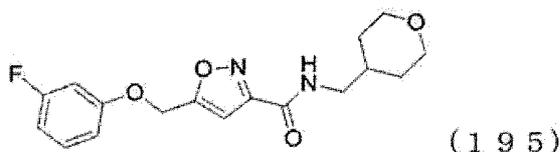
40



- 45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,68 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,46 (c, 2H), 3,59 (c, 1H), 3,77 (c, 1H), 3,88 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,93 (s a, 1H), 7,26 (d, 1H)

## Ejemplo de producción 186

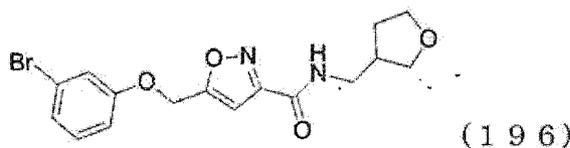
Se añadió ácido 5-(3-fluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,70 g, 3,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,82 ml, 5,9 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,68 g, 3,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,48 g, 3,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,37 g, 3,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,53 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-fluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (195)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38 (c, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,98 (dd, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,72 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,88 (s a, 1H), 7,26 (d, 1H)

## Ejemplo de producción 187

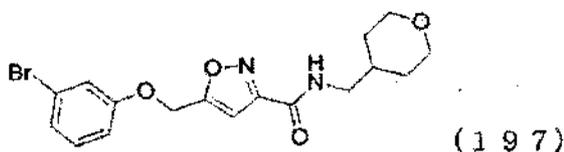
Se añadió ácido 5-(3-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,44 g, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,21 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,44 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(3-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (196)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,70-1,64 (m, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 3,49-3,44 (t, 2H), 3,61-3,56 (m, 1H), 3,95-3,72 (m, 3H), 5,17 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 3H)

## Ejemplo de producción 188

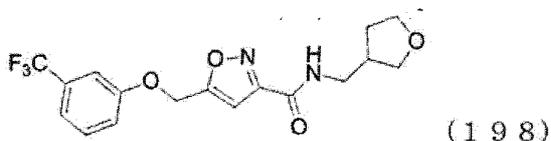
Se añadió ácido 5-(3-bromofenoximetil) isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,53 ml, 3,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,44 g, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,24 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,52 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (197)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,38 (c, 2H), 1,68-1,64 (dd, 2H), 1,86 (m, 1H), 3,41-3,32 (m, 4H), 4,01-3,96 (dd, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,89-6,87 (d, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H)

Ejemplo de producción 189

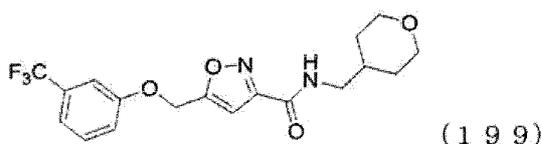
5 Se añadió ácido 5-(3-Trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,7 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,40 g, 2,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,19 g, 1,9 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,34 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (198)) representado por la siguiente fórmula.



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,7-1,6 (m, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 2,6 (c, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,6 (dd, 1H), 3,75 (c, 1H), 4,0-3,8 (m, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,44 (t, 1H)

Ejemplo de producción 190

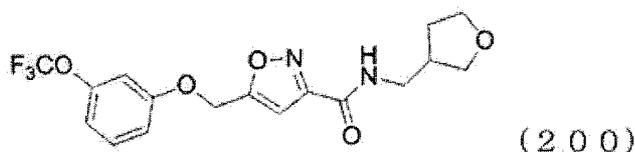
25 Se añadió ácido 5-(3-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,50 g, 1,7 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,36 ml, 2,6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,40 g, 2,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropirano-4-ilmetilamina (0,22 g, 1,9 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,34 g de N-(tetrahidropirano-4-ilmetil)-5-(3-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (199)) representado por la siguiente fórmula.



35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,45-1,3 (m, 2H), 1,65 (d, 2H), 1,9-1,8 (m, 1H), 3,4-3,3 (m, 4H), 4,0 (dd, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,84 (s a, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,44 (t, 1H)

40 Ejemplo de producción 191

45 Se añadió ácido 5-(3-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,32 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,22 g, 2,2 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,32 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (200)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,67 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,85 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 6,82 (d, 2H), 6,88 (d, 3H), 7,32 (t, 1H)

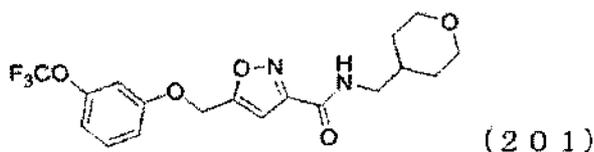
5

## Ejemplo de producción 192

Se añadió ácido 5-(3-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,56 ml, 4,0 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,32 g, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,34 g, 3,0 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-trifluorometoxifenoxi metil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (201)) representado por la siguiente fórmula.

10

15



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,37 (m, 2H), 1,66 (d, 2H), 1,86 (m, 1H), 3,36 (s, 4H), 4,0 (d, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,82-6,91 (m, 4H), 7,32 (t, 1H)

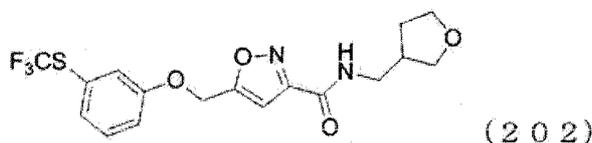
## Ejemplo de producción 193

25

Se añadió ácido 5-(3-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 2,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,43 g, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,21 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-trifluorometiltio- fenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (202)) representado por la siguiente fórmula.

30

35



40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,67 (1H, c), 2,09 (c, 1H), 2,57 (t, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,76 (c, 1H), 3,94-3,79 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H)

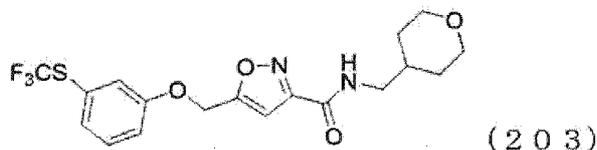
## Ejemplo de producción 194

45

Se añadió ácido 5-(3-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 1,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,40 ml, 2,8 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,43 g, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,24 g, 2,1 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice

50

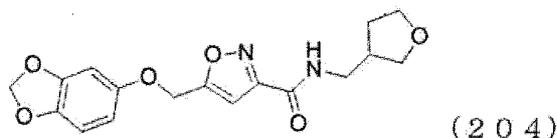
para obtener 0,30 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-trifluorometilfeno- feno-oximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (203)) representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,45-1,3 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,95-1,8 (m, 1H), 3,5-3,3 (m, 4H), 4,0 (dd, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 6,9 (s a, 1H), 7,1-7,06 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,4-7,30 (m, 2H)

10 Ejemplo de producción 195

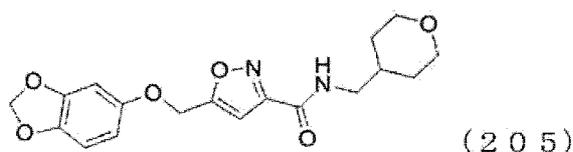
Se añadió ácido 5-(5-(1,3-enzodioxolanil)oximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,48 ml, 3,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,52 g, 2,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,25 g, 2,5 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,30 g de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil) -5-(5-(1,3-benzodioxolanil) oximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (204)) representado por la siguiente fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,69-1,64 (1H, m), 2,10-2,06 (1H, m), 2,59-2,55 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,60-3,56 (1H, m), 3,79-3,75 (1H, m), 3,94-3,83 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,93 (2H, s), 6,38-6,35 (1H, m), 6,53 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,76 (1H, s), 6,95 (1H, s)

30 Ejemplo de producción 196

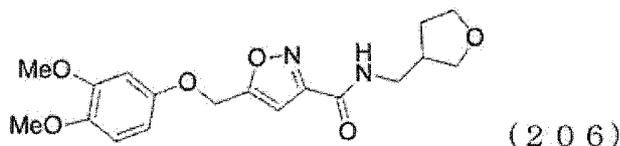
Se añadió ácido 5-(5-(1,3-benzodioxolanil)oximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,48 ml, 3,4 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,52 g, 2,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,37 g, 2,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,28 g, 2,5 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,38 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(5-(1,3-benzodioxolanil)oximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (205)) representado por la siguiente fórmula.



45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42-1,32 (2H, m), 1,66 (2H, d), 1,87-1,83 (1H, m), 3,41-3,33 (4H, m), 4,00-3,96 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,93 (2H, s), 6,38-6,35 (1H, m), 6,52 (1H, d), 6,70 (1H, d), 6,75 (1H, s), 6,86 (1H, s)

Ejemplo de producción 197

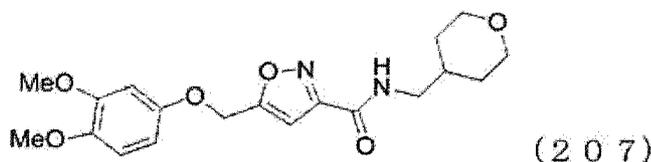
Se añadió ácido 5-(3,4-dimetoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,49 g, 2,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,35 g, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,24 g, 2,4 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,4-dimetoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (206)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,67 (c, 1H), 2,08 (c, 1H), 2,57 (t, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,58 (c, 1H), 3,76 (c, 1H), 3,94-3,83 (m, 8H), 5,15 (s, 2H), 6,45-6,43 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,78-6,76 (m, 2H), 6,93 (s, 1H)

#### Ejemplo de producción 198

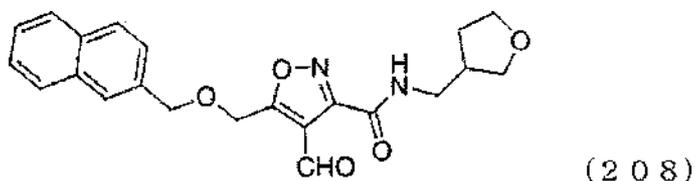
Se añadió ácido 5-(3,4-dimetoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,49 g, 2,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,35 g, 2,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,27 g, 2,4 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,42 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3,4-dimetoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (207)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43-1,32 (c d, 2H), 1,68-1,65 (dd, 2H), 1,88-1,83 (m, 1H), 3,41-3,33 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,00-3,97 (dd, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,45-6,43 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,78-6,76 (m, 2H), 6,87 (s a, 1H)

#### Ejemplo de producción 199

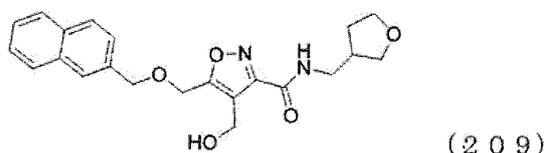
Se añadió gota a gota una solución de n-butilitio 1,64 mol/l en hexano (8,3 ml, 13,7 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (40 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (2,00 g, 5,46 mmol) a -60 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -60 °C o menos durante 30 minutos, se le añadió N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a una temperatura de -60 °C a 20 °C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,81 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (208)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,64-1,74 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,84-3,97 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,31 (s a, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,79-7,88 (m, 4H), 10,38 (s, 1H)

5 Ejemplo de producción 200

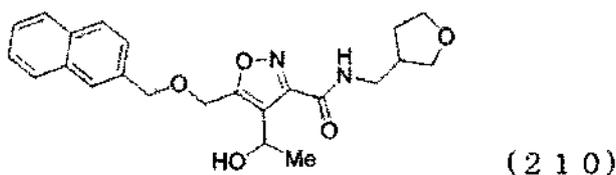
se añadió borohidruro sódico (580 mg, 15,3 mmol) a una solución en metanol (15 ml) de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (1,51 g, 3,83 mmol) en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó durante 15 minutos en refrigeración con hielo-agua y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora y 15 minutos, después, la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió a ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,40 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-4-hidroxi-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (209)) representado por la siguiente fórmula.



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,63-1,73 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 3H), 4,68 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,14 (s a, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 3H)

25 Ejemplo de producción 201

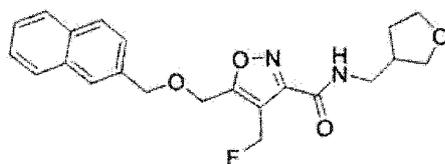
Una solución de bromuro de metilmagnesio 0,98 mol/l en tetrahydrofurano (2,8 ml, 2,66 mmol) se añadió a una solución en tetrahydrofurano (15 ml) de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (300 mg, 0,76 mmol) en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se vertió en 1 mol/l ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 260 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-1-hidroxi-5-(2-naftil metoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (210)) representado por la siguiente fórmula.



40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,63-1,75 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,54-2,64 (m, 1H), 3,47-3,51 (m, 2H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,74-3,97 (m, 3H), 4,63-5,01 (m, 5H), 5,26 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 3H)

Ejemplo de producción 202

45 Se añadió trifluoruro de bis (2-metoxietilo)aminoazufre (0,24 ml, 1,31 mmol) a una solución en tolueno (10 ml) de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-4-hidroxi-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (400 mg, 1,01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 180 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-4-fluorometil-5-(2-naftil metoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (211)) representado por la siguiente fórmula.

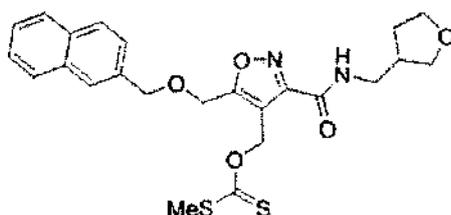


( 2 1 1 )

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,75 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,83-3,96 (m, 2H), 4,76 (d, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,64 (d, 2H), 6,94 (s a, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,79-7,88 (m, 4H)

## Ejemplo de producción 203

10 Se añadió hidruro sódico al 55 % (106 mg, 2,42 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-hidroximetil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (800 mg, 2,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de agitar en refrigeración con hielo-agua, se añadió bisulfuro de carbono (0,8 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después, se le añadió yoduro de metilo (0,8 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió a ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 884 mg de 0-{5-(2-naftilmetoximetil)-3-[(3-tetrahidrofuranoilmetil)carbamoil]isoxazolil-4-ilmetil}-S-metil éster del ácido ditiocarboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (212)) representado por la siguiente fórmula.

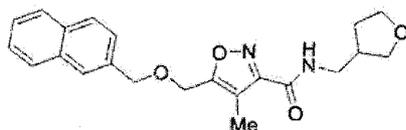


( 2 1 2 )

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,72 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,53-2,63 (m, 1H), 3,43-3,48 (m, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,76 (s, 4H), 5,81 (s, 2H), 6,91 (s a, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,78 (s, 1H), 7,81-7,86 (m, 3H)

## Ejemplo de producción 204

30 Se añadieron hidruro de tributilestaño (632 mg, 2,17 mmol) y azobisisobutironitrilo (59 mg, 0,36 mmol) a una solución en tolueno (20 ml) de 0-{5-(2-naftilmetoximetil-3-[(3-tetrahidrofuranoilmetil)carbamoil]isoxazolil-4-ilmetil)-S-metil éster del ácido ditiocarboxílico (880 mg, 1,81 mmol). La mezcla se agitó de 90 °C a 95 °C durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 400 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-metil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (213)) representado por la siguiente fórmula.



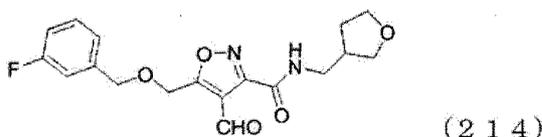
( 2 1 3 )

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,74 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,53-2,62 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,84-3,96 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,94 (s a, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,82-7,88 (m, 3H)

## Ejemplo de producción 205

45 Se añadió gota a gota una solución de n-butilitio 1,58 mol/l en hexano (9,7 ml, 15,3 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (70 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (2,38 g,

7,12 mmol) a  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  o menos, en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  o menos durante 30 minutos, se le añadió N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a una temperatura de  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,30 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluorobenciloximetil)-4-formilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (214)) representado por la siguiente fórmula.



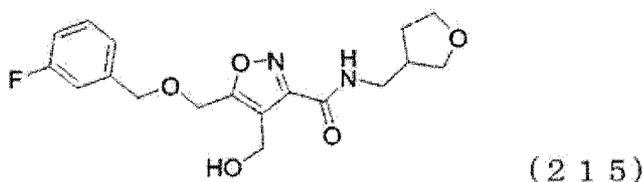
10

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,65-1,74 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,62 (dd, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,84-3,98 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,98-7,14 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 2H), 10,42 (s, 1H)

15

Ejemplo de producción 206

Se añadió borohidruro sódico (500 mg, 13,2 mmol) a una solución en metanol (23 ml) de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluorobenciloximetil)-4-formilisoazol-3-carboxamida (2,30 g, 6,38 mmol) en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó durante 30 minutos en refrigeración con hielo-agua y después la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El concentrado se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,46 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluorobenciloximetil)-4-hidroximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (215)) representado por la siguiente fórmula.



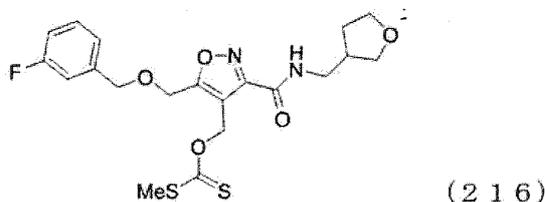
30

EM (IEN) m/z 365 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

Ejemplo de producción 207

Se añadió hidruro sódico al 55 % (211 mg, 4,83 mmol) a una solución en tetrahydrofurano (25 ml) de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluorobenciloximetil)-4-hidroximetilisoazol-3-carboxamida (1,46 g, 4,03 mmol) en refrigeración con agua y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Se añadió bisulfuro de carbono (1,2 ml) en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó durante 20 minutos y después, se le añadió más cantidad de yoduro de metilo (1,2 ml). Después de agitar durante 30 minutos en refrigeración con hielo-agua, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo una vez con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,40 g de O-(5-(3-fluorobenciloximetil)-3-[(tetrahydrofurano-3-ilmetil)carbamoil]isoxazol-4-ilmetil)-S-metil éster del ácido ditiocarboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (216)) representado por la siguiente fórmula.

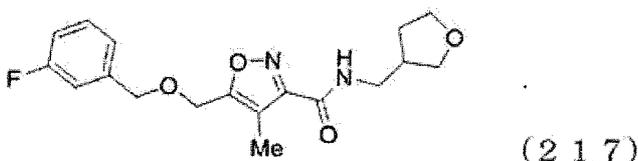
45



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,63-1,72 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,90-7,15 (m, 4H), 7,29-7,36 (m, 1H)

5 Ejemplo de producción 208

Se añadieron hidruro de tributilestaño (1,33 g, 4,55 mmol) y azobisisobutironitrilo (50 mg, 0,30 mmol) a una solución en tolueno (20 ml) de 0-(5-(3-fluorobenciloximetil)-3-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)carbamoil]isoxazol-4-ilmetil)-S-metil éster del ácido ditiocarboxílico (1,38 g, 3,04 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura en el intervalo de 95 °C a 100 °C durante 2 horas y 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 500 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluorobenciloximetil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (217)) representado por la siguiente fórmula.



15

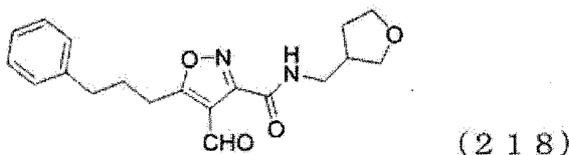
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,63-1,73 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,53-2,63 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,84-3,95 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,92-7,13 (m, 4H), 7,29-7,36 (m, 1H)

20

Ejemplo de producción 209

Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,58 mol/l en hexano (4,4 ml, 7,00 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxamida (1,02 g, 2,80 mmol) a -45 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar de -45 °C a -60 °C durante 30 minutos, se le añadió N,N-dimetilformamida (2,5 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a una temperatura de -60 °C a temperatura ambiente durante 11,5 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,00 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (218)) representado por la siguiente fórmula.

30



35

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,64-1,75 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,67-2,74 (m, 2H), 3,14-3,19 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H), 3,74-3,81 (m, 1H), 3,84-3,97 (m, 2H), 7,15-7,34 (m, 6H), 10,37 (s, 1H)

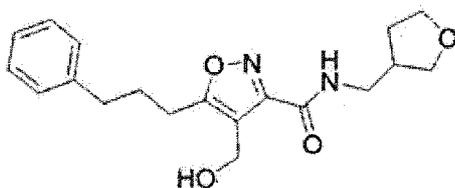
Ejemplo de producción 210

40

Se añadió borohidruro sódico (250 mg, 6,61 mmol) a una solución en metanol (15 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxamida (1,00 g, 2,55 mmol) en refrigeración con agua. La mezcla se agitó durante 1,5 horas en agitación con agua y se diluyó con tolueno, y después se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 890 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-hidroxi-5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (219)) representado por la siguiente fórmula.

45

50

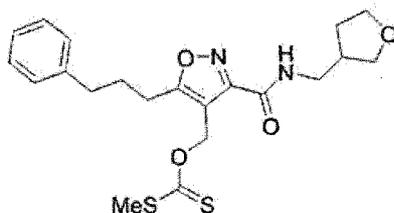


(219)

EM (IEN) m/z 345 ([M+H]<sup>+</sup>)

## 5 Ejemplo de producción 211

Se añadió hidruro sódico al 55 % (117 mg, 2,69 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-hidroximetil-5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxamida (890 mg, 2,24 mmol) en refrigeración con agua, y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Se añadió bisulfuro de carbono (0,8 ml) en refrigeración con hielo-agua, la mezcla se agitó durante 15 minutos, después se le añadió yoduro de metilo (0,8 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 minutos en refrigeración con hielo-agua. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo una vez con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 869 mg de 0-{5-(3-fenilpropil)-3-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)carbamoil]isoxazolil-4-ilmetil}-S-metil éster del ácido ditiocarboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (220)) representado por la siguiente fórmula.

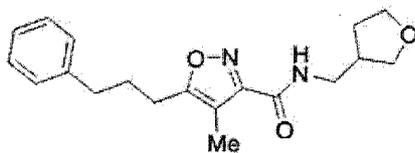


(220)

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,73 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,27-7,32 (m, 2H)

## 25 Ejemplo de producción 212

Se añadieron hidruro de tributilestaño (938 mg, 2,69 mmol) y azobisisobutironitrilo (29 mg, 0,18 mmol) a una solución en tolueno (20 ml) de 0-{5-(3-fenilpropil)-3-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)carbamoil]isoxazolil-4-ilmetil}éster-S-metil éster del ácido ditiocarboxílico (869 mg, 1,79 mmol). La mezcla se agitó de 95 °C a 100 °C durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 290 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-metil-5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (221)) representado por la siguiente fórmula.



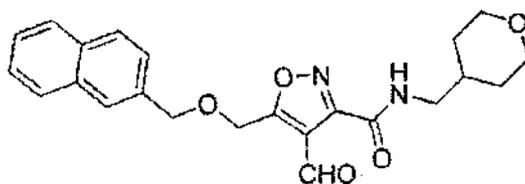
(221)

35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,63-2,69 (m, 2H), 2,70-2,76 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 2H), 3,58 (d, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,16-7,23 (m, 3H), 7,27-7,32 (m, 2H)

## 40 Ejemplo de producción 213

45 Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,58 mol/l en hexano (4,2 ml, 6,57 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (1,00 g, 2,63 mmol) a -45 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar de -50 °C a -60 °C durante 40 minutos,

se le añadió N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a una temperatura de -60 °C a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,33 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-formil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (222)) representado por la siguiente fórmula, como un producto en bruto.

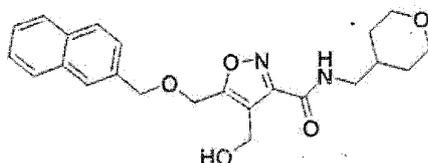


( 2 2 2 )

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,30-1,45 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 4H), 3,95-4,03 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,76 (s a, 1H), 7,46-7,53 (m, 3H), 7,80-7,88 (m, 4H), 10,39 (s, 1H)

15 Ejemplo de producción 214

15 Se añadió borohidruro sódico (580 mg, 15,3 mmol) a una solución en metanol (20 ml) de la N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-formil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida sin purificar (1,33 g, <3,26 mmol) obtenida en el Ejemplo de Producción 213 en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó durante 1 hora y después la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El concentrado se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l con refrigeración y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 950 mg de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-hidroximetil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (223)) representado por la siguiente fórmula.

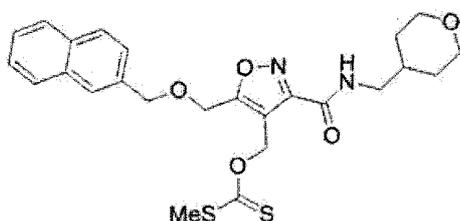


( 2 2 3 )

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,32-1,45 (m, 2H), 1,59 (s, 1H), 1,63-1,71 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 1H), 3,33-3,43 (m, 4H), 3,97-4,04 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,08 (s a, 1H), 7,45-7,53 (m, 3H), 7,78-7,88 (m, 4H)

Ejemplo de producción 215

35 Se añadió hidruro sódico al 55 % (121 mg, 2,78 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-hidroximetil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (950 mg, 2,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, se añadió bisulfuro de carbono (1 ml) en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó adicionalmente durante 15 minutos. Se añadió yoduro de metilo (1 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos, después se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo-agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,06 g de 0-(5-(2-naftilmetoximetil)-3-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoil]isoxazol-4-ilmetil)-S-metil éster del ácido ditiocarboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (224)) representado por la siguiente fórmula.

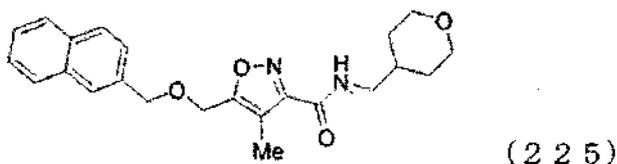


( 2 2 4 )

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,30-1,44 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,80-1,93 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,30-3,42 (m, 4H), 3,95-4,02 (m, 2H), 4,76 (s, 4H), 5,81 (s, 2H), 6,86 (s a, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,77-7,88 (m, 4H)

5 Ejemplo de producción 216

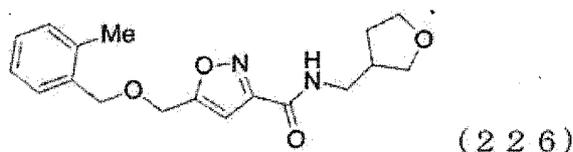
Se añadieron hidruro de tributilestaño (740 mg, 2,54 mmol) y azobisisobutironitrilo (70 mg, 0,42 mmol) a una solución en tolueno (20 ml) de O-[5-(2-naftilmetoximetil)-3-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)carbamoi]isoxazol-4-ilmetil]-S-metil éster del ácido ditiocarboxílico (1,06 g, 2,12 mmol). La mezcla se agitó de 90 °C a 100 °C durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 380 mg de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-4-metil-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (225)) representado por la siguiente fórmula.



15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,32-1,43 (m, 2H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 4H), 3,96-4,02 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 6,90 (s a, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,78-7,88 (m, 4H)

20 Ejemplo de producción 217

Se añadió ácido 5-[(2-metilbencil)oximetil]isoxazol-3-carboxílico (1,15 g, 4,7 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,57 ml, 5,6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,08 g, 5,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,08-g, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,77 g, 5,6 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,96 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[(2-metilbencil)oximetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (226)) representado por la siguiente fórmula.

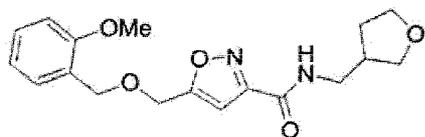


35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,55-2,61 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,75-3,79 (1H, m), 3,85-3,87 (1H, m), 3,91-3,93 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,20-7,23 (3H, m), 7,30-7,31 (1H, m)

40 Ejemplo de producción 218

Se añadió ácido 5-[(2-metoxibencil)oximetil]isoxazol-3-carboxílico (1,13 g, 4,7 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trietilamina (0,57 ml, 5,6 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,08 g, 5,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,08 g, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,77 g, 5,6 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,02 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-metoxibenciloximetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (227)) representado por la siguiente fórmula.

50

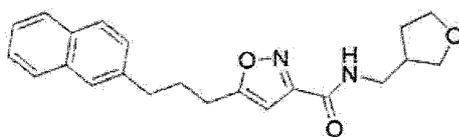


( 2 2 7 )

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,67-1,72 (1H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 2,55-2,62 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,74-3,80 (1H, m), 3,85-3,87 (4H, m), 3,91-3,93 (1H, m), 4,65 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,89 (1H, d), 6,96-6,98 (2H, m), 7,28-7,37 (2H, m)

## Ejemplo de producción 219

10 Se añadieron ácido 5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,56 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,49 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (228)) representado por la siguiente fórmula.

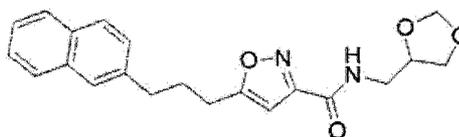


( 2 2 8 )

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,73 (1H, m), 2,06-2,19 (3H, m), 2,54-2,61 (1H, m), 2,83-2,87 (4H, m), 3,46 (2H, t), 3,58-3,60 (1H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 6,48 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,32 (1H, dd), 7,42-7,49 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,78-7,83 (3H, m)

## Ejemplo de producción 220

30 Se añadieron ácido 5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,56 g, 2,0 mmol), 1,3-dioxolan-4-ilmetilamina (0,24 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(1,3-dioxolan-4-ilmetil)-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (229)) representado por la siguiente fórmula.



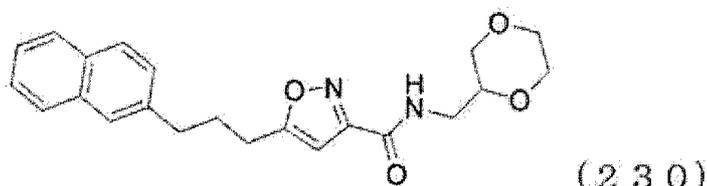
( 2 2 9 )

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 2,13-2,18 (2H, m), 2,84-2,88 (4H, m), 3,99-4,00 (4H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 4,80 (1H, d), 5,02 (1H, d), 6,48 (1H, s), 7,33 (1H, dd), 7,42-7,49 (2H, m), 7,60-7,62 (2H, m), 7,78-7,83 (3H, m)

## Ejemplo de producción 221.

45 Se añadieron ácido 5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,56 g, 2,0 mmol), 1,4-dioxan-2-ilmetilamina (0,24 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión

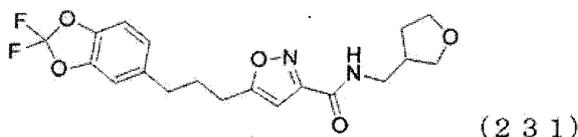
reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,57 g de N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (230)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 2,12-2,17 (2H, m), 2,85 (4H, c), 3,33-3,38 (2H, m), 3,58-3,66 (2H, m), 3,73-3,80 (5H, m), 6,47 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,32 (1H, dd), 7,41-7,49 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,78-7,83 (3H, m).

#### Ejemplo de producción 222

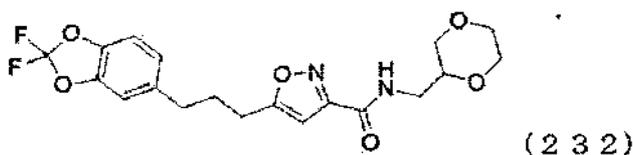
Se añadieron ácido 5-[3-(5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,58 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó, durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,57 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (231)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,69 (1H, m), 1,99-2,13 (3H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 2,68 (2H, t), 2,81 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,76 (1H, c), 3,84-3,94 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,86-6,99 (4H, m)

#### Ejemplo de producción 223

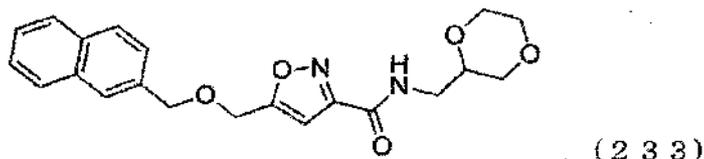
Se añadieron ácido 5-[3-(5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,52 g, 1,8 mmol), 1,4-dioxan-2-ilmetilamina (0,24 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,50 g de N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5-[3-(5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (232)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,99-2,06 (2H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 2,80 (2H, t), 3,30-3,40 (2H, m), 3,57-3,66 (2H, m), 3,70-3,83 (5H, m), 6,46 (1H, d), 6,87 (2H, td), 6,97 (1H, d), 7,10 (1H, s)

## Ejemplo de producción 224

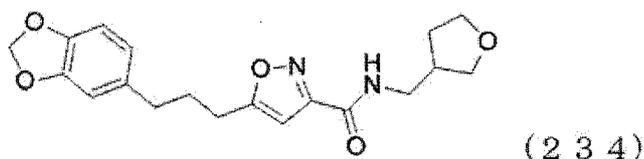
Se añadieron ácido 5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,57 g, 2,0 mmol), 1,4-dioxan-2-ilmetilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,51 g de N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (233)) representado por la siguiente fórmula.



15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 3,31-3,41 (2H, m), 3,58-3,67 (2H, m), 3,70-3,83 (5H, m), 4,69 (2H, d), 4,77 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,13 (1H, s), 7,46-7,53 (3H, m), 7,82-7,84 (4H, m)

## Ejemplo de producción 225

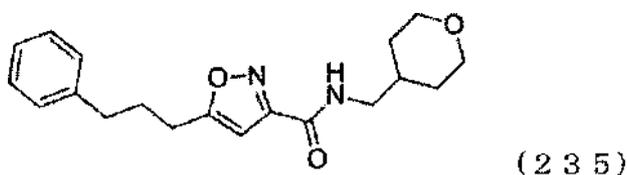
20 Se añadieron ácido 5-[3-(1,3-benzodioxolan-5-il)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,55 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,33 g, 2,4 mmol), trietilamina (0,25 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,57 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[3-(1,3-benzodioxolan-5-il)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (234)) representado por la siguiente fórmula.



35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,04-2,11 (1H, m), 2,55-2,62 (3H, m), 2,78 (2H, t), 3,44-3,46 (2H, m), 3,58-3,60 (1H, m), 3,72-3,78 (1H, m), 3,82-3,93 (2H, m), 5,92 (2H, s), 6,46 (1H, s), 6,61-6,65 (2H, m), 6,73 (1H, d), 7,22 (1H, s)

## Ejemplo de producción 226

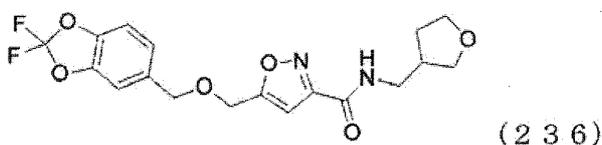
40 Se añadieron ácido 5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxílico (0,46 g, 2,0 mmol), tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,29 g, 2,5 mmol), trietilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,24 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,49 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (235)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,34-1,41 (2H, m), 1,65-1,69 (2H, m), 1,81-1,91 (1H, m), 2,02-2,09 (2H, m), 2,69 (2H, t), 2,80 (2H, t), 3,34-3,39 (4H, m), 3,97-4,00 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,89 (1H, s), 7,17-7,23 (3H, m), 7,29-7,31 (2H, m)

5 Ejemplo de producción 227

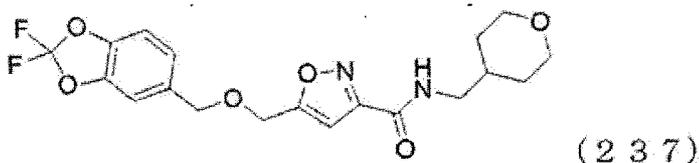
Se añadieron ácido 5-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)metoximetil] isoxazol-3-carboxílico (0,69 g, 2,2 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,36 g, 2,7 mmol), trietilamina (0,27 g, 2,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,27 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,52 g, 2,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,74 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)metoximetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (236)) representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,66-1,71 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,55-2,62 (1H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,60 (1H, dd), 3,74-3,80 (1H, m), 3,86 (1H, dd), 3,93 (1H, td), 4,57 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,97 (1H, s a), 7,04-7,10 (3H, m)

25 Ejemplo de producción 228

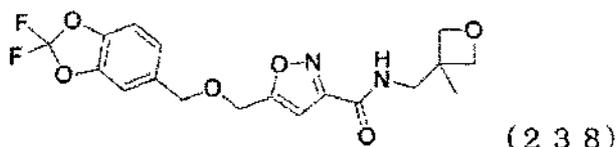
Se añadieron ácido 5-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)metoximetil] isoxazol-3-carboxílico (0,69 g, 2,2 mmol), tetrahidropiran-4-ilmetilamina (0,31 g, 2,7 mmol), trietilamina (0,27 g, 2,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,27 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,52 g, 2,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,64 g de N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-5-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)metoximetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (237)) representado por la siguiente fórmula.



40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,37-1,42 (2H, m), 1,68-1,69 (2H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 3,34-3,42 (4H, m), 3,99 (2H, dd), 4,57 (2H, s), 4,65 (2H, d), 6,73 (1H, s), 6,90 (1H, s), 7,04-7,10 (3H, m)

Ejemplo de producción 229

45 Se añadieron ácido 5-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)metoximetil] isoxazol-3-carboxílico (0,69 g, 2,2 mmol), 3-metiloxetan-3-ilmetilamina (0,31 g, 2,7 mmol), trietilamina (0,27 g, 2,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,27 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,52 g, 2,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice, para obtener 0,64 g de N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)-5-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)metoximetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (238)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,37 (3H, s), 3,66 (2H, d), 4,43 (2H, d), 4,54 (2H, d), 4,57 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,07 (4H, t)

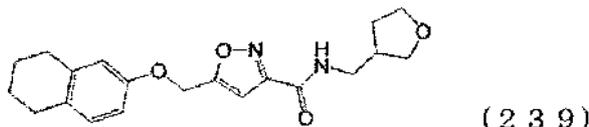
5

Ejemplo de producción 230

Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,24 g, 1,75 mmol) y trietilamina (0,18 g, 1,75 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (8 ml). Se añadieron ácido 5-(5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-il)oximetilisoazol-3-carboxílico (0,40 g, 1,46 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,18 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,34 g, 1,75 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil) -5-(5,6,7,8- tetrahidronaftalen-2-il)oximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (239)) representado por la siguiente fórmula.

10

15



20

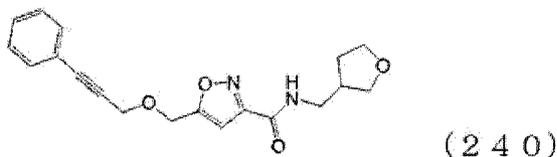
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,71 (1H, m), 1,76-1,79 (4H, m a), 2,04-2,13 (1H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,70-2,73 (4H, m a), 3,44-3,48 (2H, m), 3,57-3,60 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,83-3,94 (2H, m), 5,15 (2H, s), 6,65 (1H, s a), 6,69 (1H, dd), 6,77 (1H, s), 6,96 (1H, s a), 6,99 (1H, d)

25 Ejemplo de producción 231

Se añadieron yodobenceno (0,66 g, 3,22 mmol) y diclorobistrifenilfosfina.paladio (0,11 g, 0,16 mmol) a tetrahidrofurano (25 ml). Se añadieron yoduro de cobre (0,06 g, 0,32 mmol), diisopropilamina (0,39 g, 3,86 mmol) y N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-propargiloximetilisoazol-3-carboxamida (0,85 g, 3,22 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,76 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fenil-2-propionil)oximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (240)) representado por la siguiente fórmula.

30

35

40
 

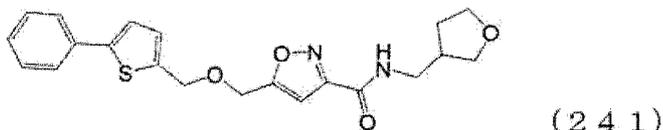
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,71 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,54-2,61 (1H, m), 3,44-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,83-3,92 (2H, m), 4,47 (2H, s), 4,81 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,99 (1H, s a), 7,32-7,36 (3H, m), 7,44-7,47 (2H, m)

Ejemplo de producción 232

45
 

Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,13 g, 0,95 mmol) y trietilamina (0,10 g, 0,95 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadieron ácido 5-(5-fenil-2-tienilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,25 g, 0,79 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,08 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-

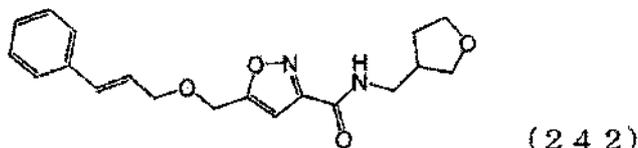
dimetilaminopropil) carbodiimida (0,18 g, 0,95 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,25 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(5-fenil-2-tienilmetoxi metil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (241)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,68 (2H, s), 4,76 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,94 (1H, a), 6,01 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,28-7,31 (1H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,56-7,60 (2H, m)

15 Ejemplo de producción 233

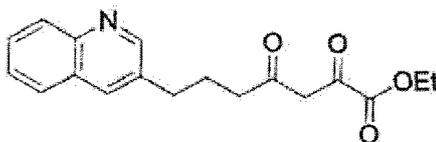
Se añadieron clorhidrato de tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (0,16 g, 1,16 mmol) y trietilamina (0,12 g, 1,16 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadieron ácido 5-(3-fenil-(E)-2-propeniloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,25 g, 0,96 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,10 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,22 g, 1,16 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,25 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fenil-(E)-2-propeniloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (242)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,95 (2H, m), 4,25 (2H, d), 4,68 (2H, s), 6,24-6,31 (1H, m), 6,65 (1H, d), 6,74 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 7,25-7,28 (1H, m), 7,32-7,35 (2H, m), 7,39-7,41 (2H, m)

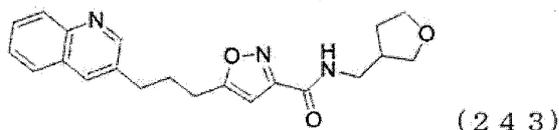
35 Ejemplo de producción 234

Se disolvieron 5-(3-quinolil)pentan-2-ona (3,60 g, 16,9 mmol) y oxalato de dietilo (2,71 g, 18,6 mmol) en etanol (37 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 6,37 g, 18,6 mmol) a la mezcla durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en el concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,05 g de 7-(3-quinolil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.



45 Se disolvió 7-(3-quinolil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo (1,05 g, 3,3 mmol) en etanol (10 ml) y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,47 g, 6,7 mmol), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 8 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadieron 10 ml de agua e hidróxido potásico (0,94 g, 16,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se le añadieron 20 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico y después la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadieron

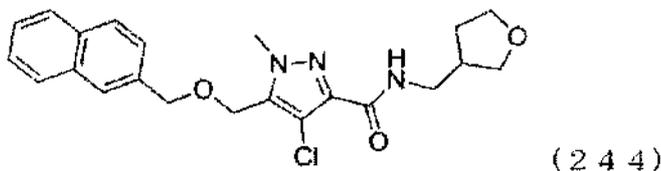
cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y trietilamina (0,68 g, 6,7 mmol) al sólido obtenido y la mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,51 g, 3,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,05 g, 0,37 mmol) a una solución de cloroformo y se añadió más cantidad de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,71 g, 3,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,16 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[3-(3-quinolil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (243)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,65-1,72 (1H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,19 (2H, dd), 2,54-2,61 (1H, m), 2,88-2,90 (4H, m), 3,46 (2H, t), 3,58-3,60 (1H, m), 3,74-3,80 (1H, m), 3,84-3,95 (2H, m), 6,50 (1H, s), 6,93 (1H, s), 7,54-7,56 (1H, m), 7,67-7,71 (1H, m), 7,79 (1H, d), 7,95 (1H, d), 8,10 (1H, d), 8,79 (1H, d)

#### Ejemplo de producción 235

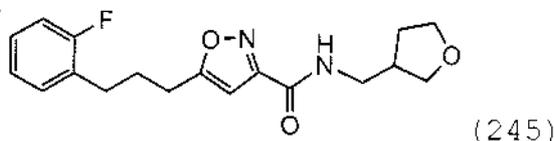
Se añadieron ácido 4-cloro-3-(2-naftilmetoximetil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico (0,72 g, 2,2 mmol), clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,36 g, 2,6 mmol), trietilamina (0,27 g, 2,6 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,26 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5,4 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,50 g, 2,6 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-cloro-3-(2-naftilmetoximetil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (244)) en la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (1H, m), 2,01-2,08 (1H, m), 2,55-2,61 (1H, m), 3,36-3,49 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,77 (1H, c), 3,83-3,94 (5H, dd), 4,59 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,89 (1H, s a), 7,41-7,44 (1H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,77-7,85 (4H, m)

#### Ejemplo de producción 236

Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (1,32 g, 9,6 mmol) y trietilamina (1,34 ml, 9,6 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron ácido 5-[3-(2-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxílico (2,0 g, 8,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,1 g, 0,8 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,8 g, 9,6 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada, y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,94 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[3-(2-fluorofenil)propil] isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (245)) representado por la siguiente fórmula.



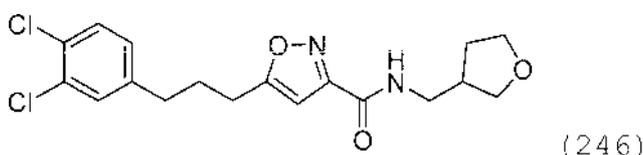
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,01-2,12 (3H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 2,71-2,75 (2H, m), 2,80-2,84 (2H, m), 3,44-3,47 (2H, m), 3,57-3,60 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 6,47 (1H, s), 6,98 (1H, s a), 7,00-7,09 (2H, m), 7,16-7,22 (2H, m)

5

## Ejemplo de producción 237

Se añadieron ácido 5-[3-(3,4-diclorofenil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,60 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,41 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,33 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[3-(3,4-diclorofenil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (246)) representado por la siguiente fórmula.

15



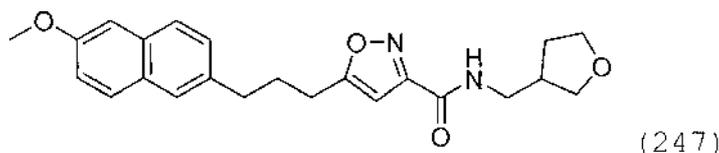
20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,05-2,14 (3H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,65 (2H, t), 2,81 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,92 (1H, s a), 7,01 (1H, dd), 7,26-7,29 (1H, m), 7,36 (1H, d)

## Ejemplo de producción 238

Se añadieron ácido 5-[3-(6-metoxi-2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,62 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,41 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,48 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[3-(6-metoxi-2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (247)) representado por la siguiente fórmula.

35



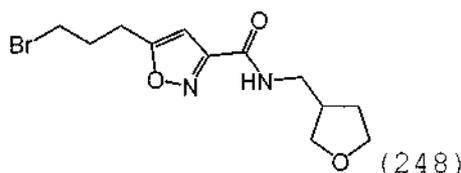
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,72 (1H, m), 2,01-2,17 (3H, m), 2,50-2,63 (1H, m), 2,82 (4H, t), 3,45 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,47 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 7,10-7,16 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,66-7,71 (2H, m)

## Ejemplo de producción 239

45

Se añadieron clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,65 g, 4,70 mmol) y trietilamina (0,48 g, 4,70 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (20 ml). Se añadieron ácido 5-(3-bromopropil)isoxazol-3-carboxílico (1,00 g, 4,27 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,06 g, 0,43 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,98 g, 5,13 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,91 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-bromopropil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (248)) representado por la siguiente fórmula.

55



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,24-2,30 (2H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 2,99-3,03 (2H, t), 3,45-3,48 (4H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 6,51 (1H, s), 6,93 (1H, s a)

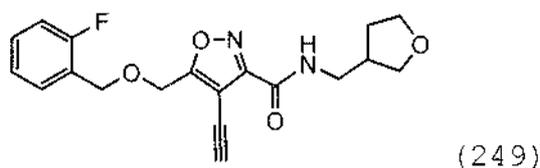
5

Ejemplo de producción 240

Se añadió carbonato potásico (0,2 g, 1,44 mmol) a una solución en metanol (10 ml) de N-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-trimetilsilanil-etinilisoxazol-3-carboxamida (0,29 g, 0,67 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con hexano y el sólido lavado se recogió por filtración por succión para obtener 0,20 g de N-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-etinilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (249)) representado por la siguiente fórmula.

10

15



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,90 (s a, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H)

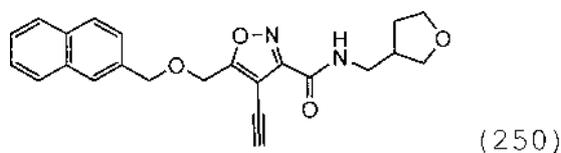
20

Ejemplo de producción 241

Se añadió carbonato potásico (0,22 g, 1,59 mmol) a una solución en metanol (10 ml) de N-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-5-(2-naftilmetoximetil)-4-trimetilsilaniletinil-isoxazol-3-carboxamida (0,35 g, 0,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se lavó con hexano y el sólido lavado se recogió por filtración por succión para obtener 0,20 g de N-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-5-(2-naftilmetoximetil)-4-etinilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (250)) representado por la siguiente fórmula.

25

30



35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,87 (s a, 1H), 7,47-7,52 (m, 3H), 7,82-7,86 (m, 4H)

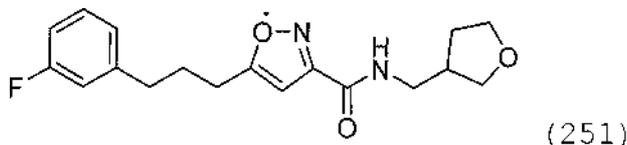
Ejemplo de producción 242

Se añadieron ácido 5-[3-(3-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,25 g, 1,0 mmol), clorhidrato de tetrahydrofuran-3-ylmetilamina (0,21 g, 1,5 mmol), trietilamina (0,15 g, 1,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,23 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,22 g de N-(tetrahydrofuran-3-ylmethyl)-5-[3-(3-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado

45

50

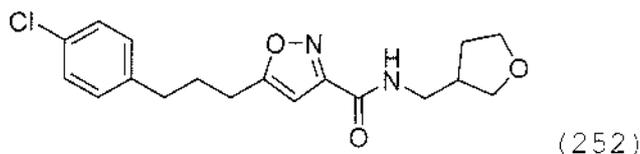
como Compuesto de la Presente Invención (251)) representado por la siguiente fórmula.



- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,73 (1H, m), 2,00-2,13 (3H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 2,69 (2H, t), 2,81 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,85-6,98 (4H, m), 7,22-7,29 (1H, m)

Ejemplo de producción 243

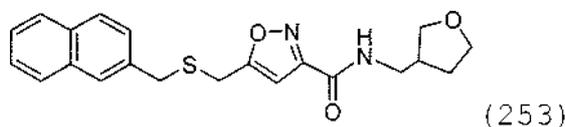
- 10 Se añadieron ácido 5-[3-(4-clorofenil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,78 g, 2,9 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,60 g, 4,4 mmol), trietilamina (0,44 g, 4,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,3 mmol) a un disolvente mixto de cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,67 g, 3,5 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,78 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[3-(4-clorofenil)propil] isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención
- 15
- 20 (252)) representado por la siguiente fórmula.



- 25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 1,99-2,15 (3H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 2,66 (2H, t), 2,80 (2H, t), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 6,46 (1H, s), 6,92 (1H, s a), 7,11 (2H, d), 7,27 (2H, d)

Ejemplo de producción 244

- 30 Se añadieron simultáneamente clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (1,00 g, 7,26 mmol) y una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (16 ml) a temperatura ambiente a la solución en acetato de etilo (30 ml) de cloruro del ácido 5-[(2-naftilmetil)tiometil]isoxazol-3-carboxílico (<3,67 mmol) obtenida en el Ejemplo de Producción de Referencia 197. Después de agitar vigorosamente la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico a la mezcla. La capa orgánica fraccionada se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 480 mg de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-[(2-naftilmetil)tiometil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (253)) representado por la siguiente fórmula.
- 35

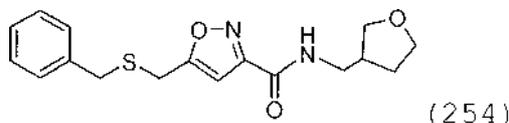


- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,75 (1H, m), 2,04-2,15 (1H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,57-3,67 (3H, m), 3,73-3,98 (5H, m), 6,59 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,45-7,56 (3H, m), 7,69 (1H, s), 7,79-7,88 (3H, m)

45 Ejemplo de producción 245

- Se añadió ácido 5-benciltiometilisoxazol-3-carboxílico (510 mg, 2,05 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se le añadieron trietilamina (0,86 ml, 6,14 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (451 mg, 2,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,21 mmol) y clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (366 mg, 2,66 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 mol/l, una solución acuosa de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se
- 50

aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 360 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-benciltiometilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (254)) representado por la siguiente fórmula.

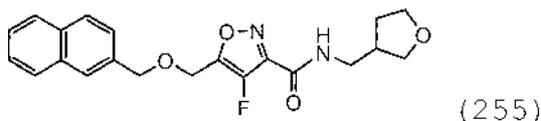


5

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,73 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 3,60 (1H, dd), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,76-3,81 (1H, m), 3,84-3,96 (2H, m), 6,57 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,27-7,37 (5H, m)

#### 10 Ejemplo de producción 246

Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,6 mol/l en hexano (1,9 ml, 3,00 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (6 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (0,5 g, 1,36 mmol) a 65 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -60 °C o menos durante 1 hora, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (4 ml) de N-fluorobencenosulfonimida (1,29 g, 4,09 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche mientras volvía lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,08 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)-4-fluoroisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (255)) representado por la siguiente fórmula.

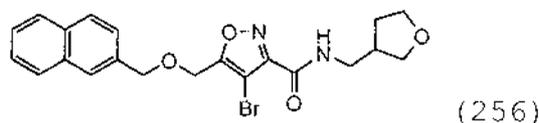


25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,71 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,82-3,94 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,86 (s a, 1H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,79-7,86 (m, 4H)

#### 30 Ejemplo de producción 247

Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,6 mol/l en hexano (1,9 ml, 3,00 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (6 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (0,5 g, 1,36 mmol) a -65 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -60 °C o menos durante 1 hora, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de bromotriclorometano (0,40 ml, 4,09 mmol) y la mezcla se agitó de -65 °C a -60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,36 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)-4-bromoisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (256)) representado por la siguiente fórmula.



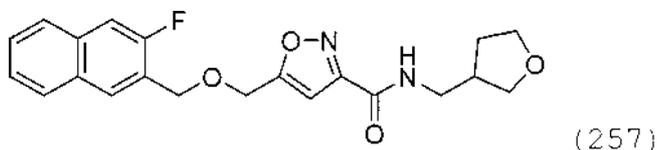
45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,65-1,71 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,55-2,61 (m, 1H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,87 (s a, 1H), 7,47-7,51 (m, 3H), 7,81-7,86 (m, 4H)

#### 50 Ejemplo de producción 248

Se añadieron ácido 5-(3-fluoro-2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,48 g, 1,6 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,83 g, 6,0 mmol), trietilamina (0,61 g, 6,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,06 g, 0,4 mmol) a un disolvente mixto de cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,92 g, 4,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una

55

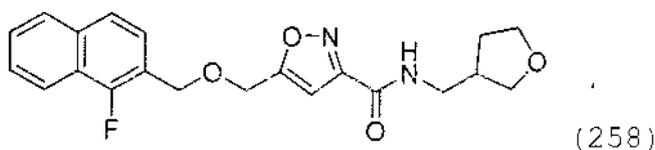
solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,06 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluoro-2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (257)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,76 (2H, s), 4,83 (2H, s), 6,78 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 7,43-7,55 (3H, m), 7,76-7,90 (3H, m)

#### Ejemplo de producción 249

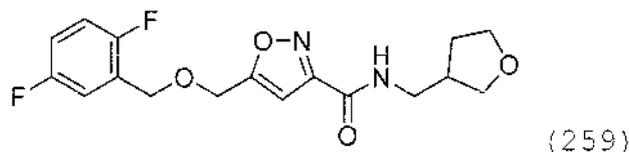
Se añadieron ácido 5-(1-fluoro-2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,59 g, 1,5 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,83 g, 6,0 mmol), trietilamina (0,61 g, 6,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,06 g, 0,4 mmol) a un disolvente mixto de cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,92 g, 4,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,07 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(1-fluoro-2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (258)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,73 (1H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,69 (2H, s), 4,86 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 7,46-7,52 (1H, m), 7,52-7,59 (2H, m), 7,66 (1H, d), 7,81-7,88 (1H, m), 8,07-8,14 (1H, m)

#### Ejemplo de producción 250

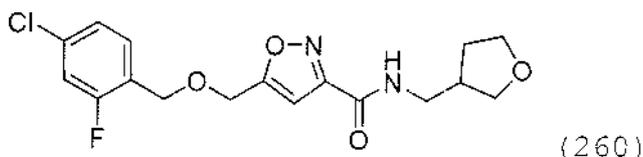
Se añadieron ácido 5-(2,5-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,54 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,41 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,17 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2,5-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (259)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,73 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,65 (2H, s), 4,71 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 6,95-7,06 (2H, m), 7,12-7,17 (1H, m)

## Ejemplo de producción 251

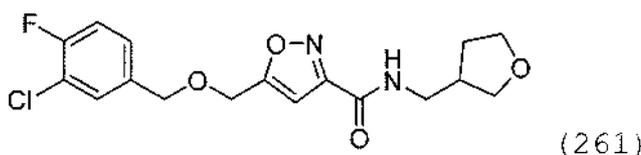
Se añadieron ácido 5-(4-cloro-2-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,30 g, 4,6 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,94 g, 6,8 mmol), trietilamina (0,95 ml, 6,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,06 g, 0,5 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,05 g, 5,5 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,85 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-cloro-2-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (260)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,72 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,63 (2H, s), 4,68 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,94 (1H, s a), 7,10 (1H, dd), 7,16 (1H, dd), 7,36 (1H, t)

## Ejemplo de producción 252

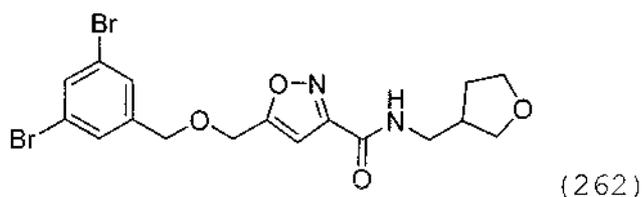
Se añadieron ácido 5-(3-cloro-4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (2,55 g, 8,9 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (1,84 g, 13,4 mmol), trietilamina (1,87 ml, 13,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,9 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (20 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (2,05 g, 10,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,29 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-cloro-4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (261)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,04-2,15 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,84-3,95 (2H, m), 4,54 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 7,13 (1H, t), 7,18-7,24 (1H, m), 7,40 (1H, dd)

## Ejemplo de producción 253

Se añadieron ácido 5-(3,5-dibromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (3,25 g, 8,3 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (1,37 g, 10,0 mmol), trietilamina (1,74 ml, 12,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,11 g, 0,8 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (20 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,91 g, 10,0 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,46 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,5-dibromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (262)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,72-3,81 (1H, m), 3,83-3,96 (2H, m), 4,54 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 7,42 (2H, s), 7,61 (1H, s)

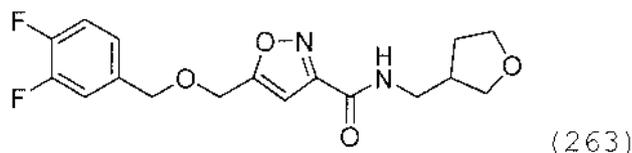
5

## Ejemplo de producción 254

Se añadieron ácido 5-(3,4-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,54 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,41 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,36 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,4-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (263)) representado por la siguiente fórmula.

10

15



20

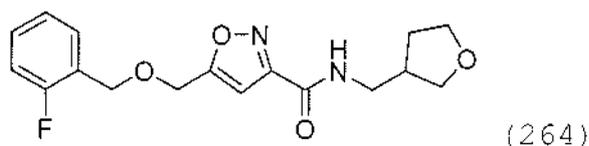
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,75 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,55 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,94 (1H, s a), 7,03-7,08 (1H, m), 7,11-7,22 (2H, m)

## 25 Ejemplo de producción 255

Se añadieron ácido 5-(2-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,75 g, 3,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,62 g, 4,5 mmol), trietilamina (0,46 g, 4,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,3 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,69 g, 3,6 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,44 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (264)) representado por la siguiente fórmula.

30

35



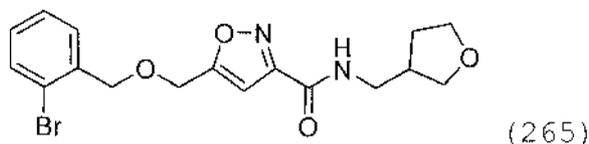
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,68 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 7,03-7,10 (1H, m), 7,13-7,19 (1H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 7,38-7,45 (1H, m)

## 45 Ejemplo de producción 256

Se añadieron ácido 5-(2-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,94 g, 3,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,62 g, 4,5 mmol), trietilamina (0,46 g, 4,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,3 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)

carbodiimida (0,69 g, 3,6 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida.

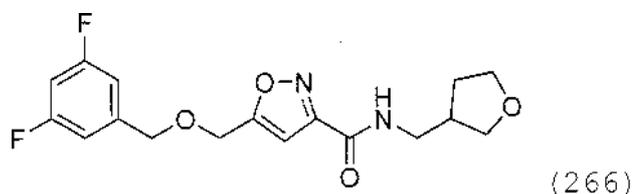
5 El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,23 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (265)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,69 (2H, s), 4,74 (2H, s), 6,77 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 7,18 (1H, dt), 7,34 (1H, dt), 7,47 (1H, dd), 7,56 (1H, dd)

15 Ejemplo de producción 257

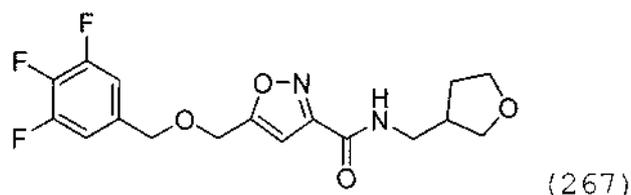
Se añadieron ácido 5-(3,5-difluorobenciloximetil) isoxazol-3-carboxílico (1,35 g, 5,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (1,03 g, 7,5 mmol), trietilamina (0,76 g, 7,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,07 g, 0,5 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,15 g, 6,0 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,26 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,5-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (266)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,74 (1H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,58 (2H, s), 4,68 (2H, s), 6,72-6,79 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,84-6,91 (2H, m), 6,94 (1H, s a)

Ejemplo de producción 258

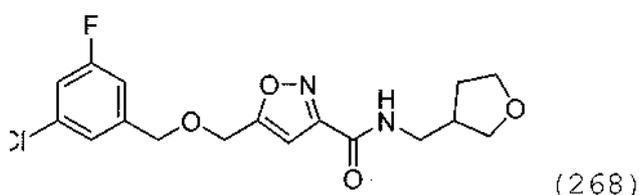
35 Se añadieron ácido 5-(3,4,5-trifluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,86 g, 3,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,62 g, 4,5 mmol), trietilamina (0,46 g, 4,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,04 g, 0,3 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,69 g, 3,6 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,25 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,4,5-trifluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (267)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,81 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,53 (2H, s), 4,68 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,93-7,02 (2H, m), 6,96 (1H, s a)

Ejemplo de producción 259

5 Se añadieron ácido 5-(3-cloro-5-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,04 g, 3,6 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,75 g, 5,5 mmol), trietilamina (0,76 ml, 5,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,05 g, 0,4 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,84 g, 4,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-cloro-5-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, 15 denominado como Compuesto de la Presente Invención (268)) representado por la siguiente fórmula.

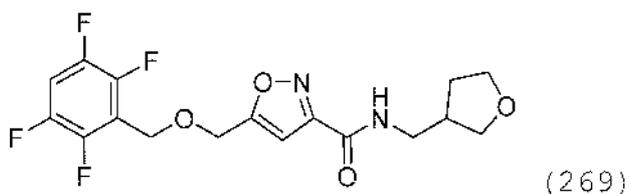


20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,07-2,13 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,68 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 6,97 (1H, d), 7,04 (1H, dt), 7,13 (1H, s)

Ejemplo de producción 260

25 Se añadieron ácido 5-(2,3,5,6-tetrafluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,18 g, 0,6 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,21 g, 1,5 mmol), trietilamina (0,15 g, 1,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,23 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,06 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2,3,5,6-tetrafluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, 30 denominado como Compuesto de la Presente Invención (269)) representado por la siguiente fórmula.

35

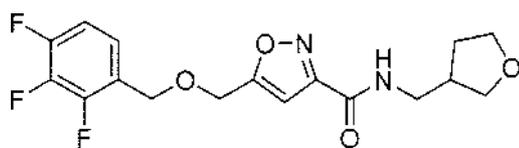


40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,73 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,70 (2H, s), 4,72 (2H, dt), 6,76 (1H, s), 6,94 (1H, s a), 7,04-7,16 (1H, m)

Ejemplo de producción 261

45 Se añadieron ácido 5-(2,3,4-trifluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,57 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (0,41 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,24 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2,3,4-trifluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (270)) representado por la siguiente fórmula.

50

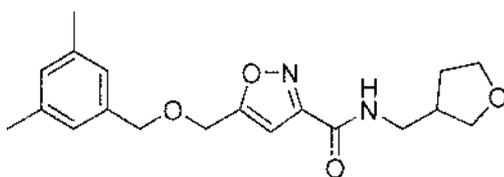


(270)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,64 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,95 (1H, s a), 6,95-7,01 (1H, m), 7,10-7,18 (1H, m)

## Ejemplo de producción 262

Se añadieron ácido 5-(3,5-dimetilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,06 g, 4,1 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,84 g, 6,1 mmol), trietilamina (0,85 ml, 6,1 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,05 g, 0,4 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,93 g, 4,9 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,5-dimetilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (271)) representado por la siguiente fórmula.

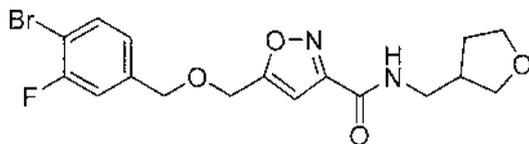


(271)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,32 (6H, s), 2,55-2,61 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,79 (1H, m), 3,84-3,94 (2H, m), 4,53 (2H, s), 4,63 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 6,96 (3H, s)

## Ejemplo de producción 263

Se añadieron ácido 5-(4-bromo-3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,42 g, 4,3 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,89 g, 6,5 mmol), trietilamina (0,90 ml, 6,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,06 g, 0,4 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,99 g, 5,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,59 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-bromo-3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (272)) representado por la siguiente fórmula.



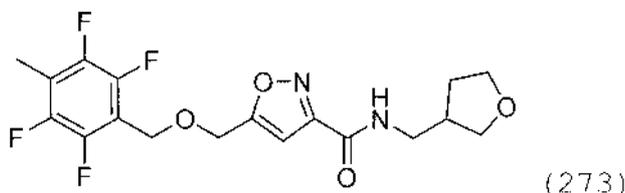
(272)

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,75 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,48 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,82-3,94 (2H, m), 4,56 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,73 (1H, s), 6,92 (1H, s a), 7,01 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,53 (1H, t)

## Ejemplo de producción 264

Se añadieron ácido 5-(4-metil-2,3,5,6-tetrafluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,29 g, 0,9 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,21 g, 1,5 mmol), trietilamina (0,15 g, 1,5 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,23 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a

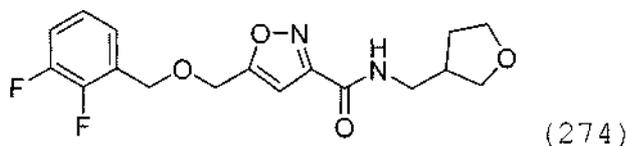
temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,06 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-metil-2,3,5,6-tetrafluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (273)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,74 (1H, m), 2,04-2,15 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,53-2,65 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,61 (1H, dd), 3,74-3,82 (1H, m), 3,84-3,97 (2H, m), 4,68 (2H, s), 4,71 (2H, s), 6,76 (1H, s), 7,01 (1H, s a)

#### Ejemplo de producción 265

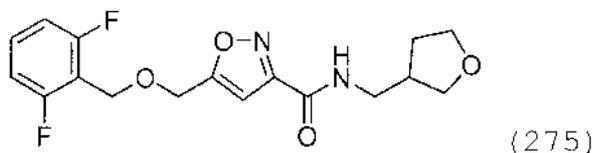
15 Se añadieron ácido 5-(2,3-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,54 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,41 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,25 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2,3-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (274)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,73 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,81 (1H, m), 3,83-3,96 (2H, m), 4,69 (2H, s), 4,70 (2H, s), 6,75 (1H, s), 6,94 (1H, s a), 7,07-7,22 (3H, m)

#### Ejemplo de producción 266

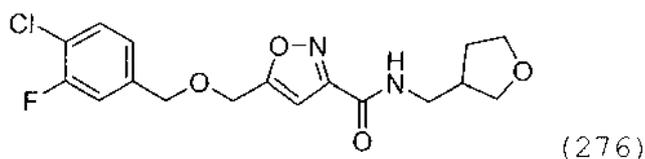
35 Se añadieron ácido 5-(2,6-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,54 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,41 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,34 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2,6-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (275)) representado por la siguiente fórmula.



45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 3,46 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,68 (2H, s), 4,70 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 6,93 (2H, t), 7,28-7,37 (1H, m)

## Ejemplo de producción 267

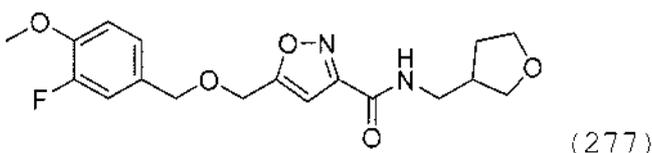
Se añadieron ácido 5-(4-cloro-3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,54 g, 2,0 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,41 g, 3,0 mmol), trietilamina (0,30 g, 3,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,18 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-cloro-3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (276)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,74 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,52-2,64 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,94 (1H, s a), 7,04-7,08 (1H, m), 7,16 (1H, dd), 7,38 (1H, t)

## Ejemplo de producción 268

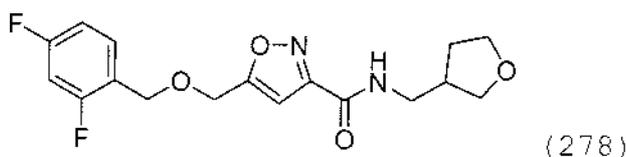
Se añadieron ácido 5-(3-fluoro-4-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,10 g, 3,9 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,81 g, 5,9 mmol), trietilamina (0,82 ml, 5,9 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,05 g, 0,4 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,90 g, 4,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,38 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluoro-4-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (277)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 3,89 (3H, s), 4,52 (2H, s), 4,63 (2H, s), 6,72 (1H, s), 6,93 (1H, s a), 6,94 (1H, t), 7,04 (1H, d), 7,09 (1H, dd)

## Ejemplo de producción 269

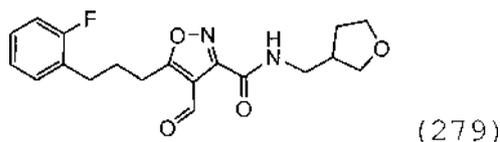
Se añadieron ácido 5-(2,4-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico (1,20 g, 4,5 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (0,92 g, 6,7 mmol), trietilamina (0,93 ml, 6,7 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,06 g, 0,4 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (1,03 g, 5,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,78 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2,4-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (278)) representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (1H, m), 2,04-2,14 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 3,47 (2H, t), 3,59 (1H, dd), 3,73-3,80 (1H, m), 3,83-3,95 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,68 (2H, s), 6,74 (1H, s), 6,81 (1H, dt), 6,89 (1H, dt), 6,93 (1H, s), 7,35-7,42 (1H, m)

#### Ejemplo de producción 270

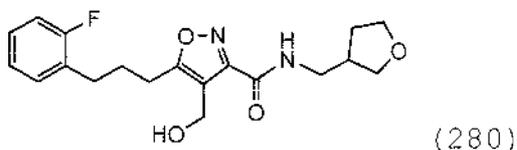
10 Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,6 mol/l en hexano (7,2 ml, 11,55 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (26 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[3-(2-fluorofenil)propil] isoxazol-3-carboxamida (1,75 g, 5,25 mmol) a -45 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó de -45 °C a -60 °C durante 1 hora. Después, se le añadió N,N-dimetilformamida (1,2 ml), y la mezcla se agitó adicionalmente de -60 °C a temperatura ambiente durante 11,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,82 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-[3-(2-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (279)) representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,67-1,73 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 3H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,72-2,76 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,75-3,79 (m, 1H), 3,81-3,96 (m, 2H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 2H), 10,39 (s, 1H)

#### 25 Ejemplo de producción 271

30 Se añadió borohidruro sódico (0,25 g, 6,55 mmol) a una solución en metanol (4,5 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-[3-(2-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxamida (0,78 g, 2,18 mmol) en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó durante 1,5 horas en refrigeración con hielo y después se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,68 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-hidroximetil-5-[3-(2-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (280)) representado por la siguiente fórmula.



40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,67-1,71 (m, 1H), 2,00-2,13 (m, 3H), 2,57-2,61 (m, 1H), 2,68-2,72 (m, 2H), 2,79-2,82 (m, 2H), 3,46-3,49 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,83-3,86 (m, 1H), 3,87-3,95 (m, 1H), 4,49-4,50 (m, 2H), 4,58-4,62 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 3H)

#### Ejemplo de producción 272

45 Se añadió hidruro sódico al 60 % (0,08 g, 2,06 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (8 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-hidroximetil-5-[3-(2-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxamida (0,67 g, 1,87 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos. Se añadió bisulfuro de carbono (0,28 ml) en refrigeración con hielo-agua, y posteriormente, se le añadió yoduro de metilo (0,35 ml), y la mezcla se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se añadió a ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,67 g de S-metil éster de 4-O-{5-[3-(2-fluorofenil)propil]-3-[(3-tetrahidrofurilmetil)carbamoi]isoxazoilmetil}éster del ácido ditiocarboxílico (en lo sucesivo en el presente

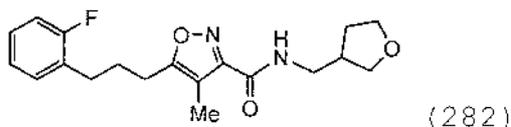
documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (281)) representado por la siguiente fórmula.



- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,65-1,71 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,56-2,60 (m, 1H), 2,70-2,74 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 2H), 3,43-3,47 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 5,74 (s, 2H), 6,93 (s a, 1H), 7,02-7,05 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H)

Ejemplo de producción 273

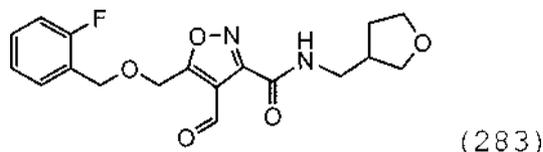
- 10 Se añadieron hidruro de tributilestaño (0,52 ml, 1,95 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,04 g, 0,26 mmol) a una solución en tolueno (5 ml) de S-metil éster de 4-O-{5-[3-(2-fluorofenil)propil]-3-[(3-tetrahidrofurilmetil)carbamoi]isoxazoilmetil}ester del ácido ditiocarboxílico (0,59 g, 1,30 mmol). La mezcla se agitó de 95 °C a 100 °C durante 3 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,30 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-metil-5-[3-(2-fluorofenil) propil] isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (282)) representado por la siguiente fórmula.



- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,68-2,71 (m, 2H), 2,73-2,77 (m, 2H), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 6,96 (s a, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,15-7,22 (m, 2H)

25 Ejemplo de producción 274

- Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,6 mol/l en hexano (4,9 ml, 7,89 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (18 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil) isoxazol-3-carboxamida (1,2 g, 3,58 mmol) a -65 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a -60 °C o menos durante 30 minutos, se le añadió N,N-dimetilformamida (0,84 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a una temperatura de -65 °C a -60 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,53 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-formilisoaxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (283)) representado por la siguiente fórmula.

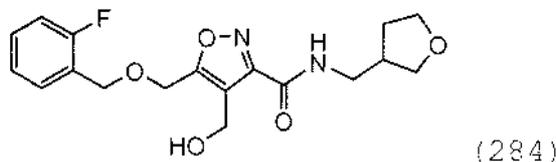


- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,65-1,74 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,85-3,96 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,14-7,17 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 3H), 10,41 (s, 1H)

Ejemplo de producción 275

- 45 Se añadió borohidruro sódico (0,16 g, 4,14 mmol) a una solución en metanol (3 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-formilisoaxazol-3-carboxamida (0,5 g, 1,38 mmol) en refrigeración con hielo-agua. Después de agitar durante 3 horas en refrigeración con hielo-agua, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El
- 50

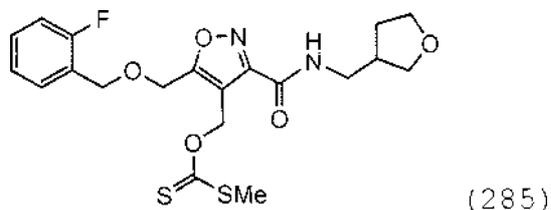
residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,45 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-hidroximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (284)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,83-3,87 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,58-4,65 (m, 5H), 4,69 (s, 2H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,14-7,15 (m, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,22-7,35 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H)

Ejemplo de producción 276

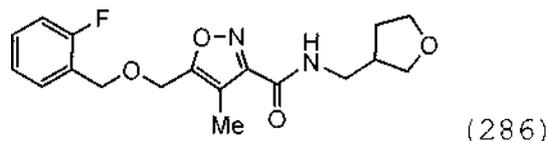
Se añadió hidruro sódico al 60 % (0,05 g, 1,34 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-hidroximetilisoxazol-3-carboxamida (0,45 g, 1,2 mmol) en refrigeración con agua y la mezcla se agitó durante 25 minutos. Se añadió bisulfuro de carbono (0,18 ml) en refrigeración con hielo-agua y posteriormente se le añadió yoduro de metilo (0,23 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas en refrigeración con hielo-agua y después la mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,39 g de S-metil éster de 4-0-{5-(2-fluorobenciloximetil)-3-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)carbamoil]isoxazolilmetil}éster del ácido ditiocarboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (285)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,71 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,56-2,61 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,82 (s, 2H), 6,98 (s a, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H)

Ejemplo de producción 277

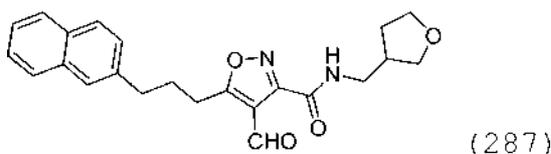
Se añadieron hidruro de tributilestaño (0,32 ml, 1,22 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,03 g, 0,16 mmol) a una solución en tolueno (3 ml) de S-metil éster de 4-0-{5-(2-fluorobenciloximetil)-3-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)carbamoil]isoxazolilmetil}éster del ácido ditiocarboxílico (0,37 g, 0,81 mmol). La mezcla se agitó de 95 °C a 100 °C durante 2 horas, y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a cromatografía en una columna de gel de sílice para obtener 0,22 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-metilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (286)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,63-1,72 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,54-2,61 (m, 1H), 3,43-3,46 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 4,63 (s, 4H), 7,00 (s a, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H)

## Ejemplo de producción 278

Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 2,6 mol/l en hexano (5,2 ml, 13,4 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (30 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (2,22 g, 6,09 mmol) a -60 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó de -30 °C a -60 °C durante 30 minutos. Después, la mezcla se agitó adicionalmente de 0 °C a -30 °C durante 30 minutos. Se añadió N,N-dimetilformamida (1,4 ml) a la mezcla de reacción a -60 °C o menos y la mezcla se agitó a una temperatura de -60 °C a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se enfrió a -40 °C, se vertieron en el mismo 30 ml de ácido clorhídrico 1 mol/l y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,88 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (287)) representado por la siguiente fórmula.



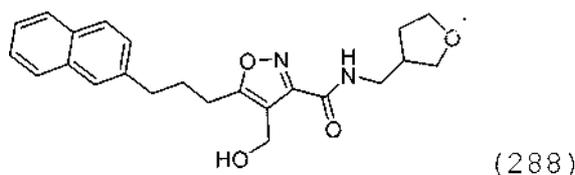
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 10,35 (1H, s), 7,78 (3H, d), 7,61 (1H, s), 7,45 (2H, ddd), 7,32 (1H, dd), 7,20-7,10 (1H, m), 3,93 (1H, td), 3,86 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,60 (1H, dd), 3,47 (2H, t), 3,21 (2H, t), 2,88 (2H, t), 2,62-2,55 (1H, m), 2,21 (2H, dt), 2,15-2,06 (1H, m), 1,72-1,61 (1H, m)

## Ejemplo de producción 279

Se añadió borohidruro sódico (648 mg, 17,1 mmol) a una solución en metanol (11 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (1,88 g, 4,79 mmol) en refrigeración con hielo-agua.

La mezcla se agitó durante 30 minutos en refrigeración con hielo-agua y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vertió ácido clorhídrico 1 mol/l en la mezcla de reacción en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo.

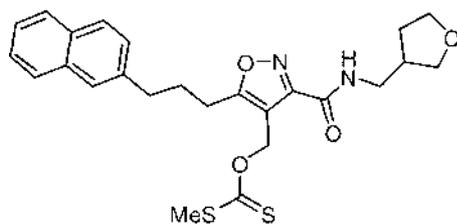
La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,81 g de un producto en bruto de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-hidroximetil-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (288)) representado por las siguientes fórmulas



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,84-7,76 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,45 (2H, dtd), 7,33-7,30 (1H, m), 7,16-7,06 (1H, m), 4,59 (1H, t), 4,48 (2H, d), 3,93 (1H, td), 3,85 (1H, dd), 3,77 (1H, dt), 3,60 (1H, dd), 3,47 (2H, dd), 2,85-2,80 (4H, m), 2,63-2,53 (1H, m), 2,21-2,07 (3H, m), 1,75-1,62 (1H, m)

## Ejemplo de producción 280

Se añadió hidruro sódico al 55 % (220 mg, 5,05 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (1,81 g, 4,59 mmol) en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos en refrigeración con hielo-agua. Se añadió bisulfuro de carbono (0,7 ml) se añadió en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó durante 40 minutos, y después se le añadió yoduro de metilo (0,86 ml). La mezcla se agitó en refrigeración con hielo-agua durante 40 minutos, se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l al concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,84 g de S-metil éster de 4-O-{5-[3-(2-naftil)propil]-3-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil)carbamoil]isoxazoilmetil}éster del ácido ditiocarboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (289)) representado por la siguiente fórmula.

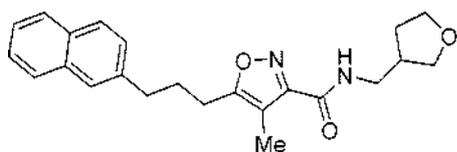


(289)

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,82-7,77 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,48-7,41 (2H, m), 7,32 (1H, dd), 6,94-6,83 (1H, m), 5,73 (2H, s), 3,91 (1H, td), 3,85 (1H, dd), 3,76 (1H, td), 3,58 (1H, dd), 3,46-3,43 (2H, m), 2,88 (4H, td), 2,57 (1H, dt), 2,52 (3H, s), 2,19-2,11 (2H, m), 2,12-2,06 (1H, m), 1,67 (1H, tt)

## Ejemplo de producción 281

10 Se añadieron hidruro de tributilestaño (1,5 ml, 6,05 mmol) y azobisisobutironitrilo (132 mg, 0,81 mmol) a una solución en tolueno (13 ml) de S-metil éster de 4-O-[3-(2-naftil)propil]-3-[(tetrahidrofurano-3-ilmetil) carbamoil] isoxazolilmetil]éster del ácido ditiocarboxílico (1,84 g, 4,03 mmol). La mezcla se agitó de 90 °C a 100 °C durante 2 horas y después se concentraron a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,00 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-metil-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (290)) representado por la siguiente fórmula.

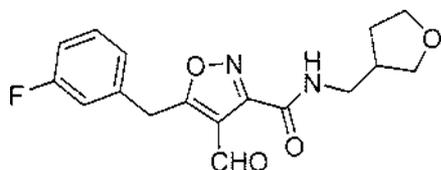


(290)

20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,84-7,74 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,45 (2H, dtd), 7,32 (1H, dd), 6,96-6,85 (1H, m), 3,91 (1H, td), 3,86 (1H, dd), 3,80-3,74 (1H, m), 3,58 (1H, dd), 3,43 (2H, dc), 2,82 (2H, t), 2,76 (2H, t), 2,62-2,52 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,12-2,06 (3H, m), 1,68 (1H, dt)

## Ejemplo de producción 282

25 Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,64 mol/l en hexano (5,5 ml, 8,8 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (20 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (1,22 g, 4,0 mmol) a -60 °C o menos durante 10 minutos, en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a -60 °C o menos durante 30 minutos. Después, se le añadió N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente de -60 °C a 20 °C durante 2 horas. Se vertieron 16 ml de ácido clorhídrico 1 mol/l en la mezcla de reacción en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 154 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (291)) representado por la siguiente fórmula.



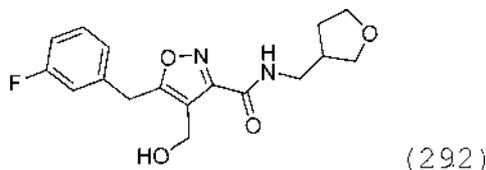
(291)

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 10,47 (1H, s), 7,29 (1H, td), 7,12 (2H, dt), 7,05 (1H, dt), 6,97 (1H, tdd), 4,48 (2H, s), 3,93 (1H, td), 3,85 (1H, dd), 3,77 (1H, td), 3,61 (1H, dd), 3,48 (2H, t), 2,64-2,54 (1H, m), 2,15-2,06 (1H, m), 1,73-1,63 (1H, m)

## Ejemplo de producción 283

45 Se añadió borohidruro sódico (80 mg, 3,0 mmol) a una solución en metanol (1,4 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-formil-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (230 mg, 1,0 mmol) en refrigeración con hielo-agua. La mezcla se agitó en refrigeración con hielo-agua a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió ácido clorhídrico 1 mol/l en la mezcla de reacción en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 245 mg de un

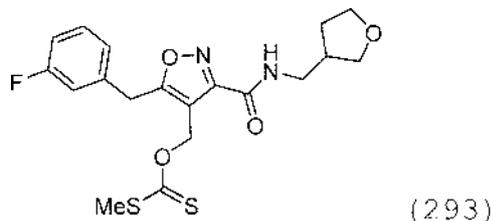
producto en bruto de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-hidroximetil-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (292)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,29 (2H, dd), 7,18-7,10 (1H, m), 7,00-6,98 (1H, m), 6,96 (1H, dd), 6,93-6,90 (1H, m), 4,56 (2H, s), 4,13 (2H, s), 3,93 (1H, td), 3,85 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,60 (1H, dd), 3,48 (2H, dd), 2,62-2,55 (1H, m), 2,11 (1H, tt), 1,73-1,63 (1H, m).

Ejemplo de producción 284

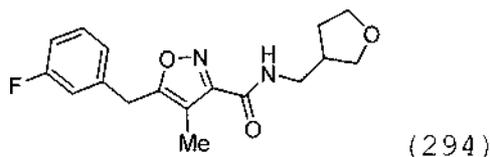
Se añadió hidruro sódico al 55 % (34 mg, 0,77 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (3,0 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-hidroximetil-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (245 mg, 0,70 mmol) en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó durante 40 minutos en refrigeración con hielo-agua. Se le añadió bisulfuro de carbono (0,1 ml), en refrigeración con hielo-agua, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se le añadió yoduro de metilo (0,13 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 mol/l al concentrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 220 mg de S-metil éster de 4-0-{5-(3-fluorobencil)-3-[(3-tetrahidrofurilmetil)-carbamoiil]isoxazolilmetil}éster del ácido ditiocarboxílico (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (293)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,34-7,27 (1H, m), 7,08-6,89 (4H, m), 5,77 (2H, s), 4,21 (2H, s), 3,91 (1H, td), 3,85 (1H, dd), 3,76 (1H, td), 3,58 (1H, dd), 3,45 (2H, t), 2,58 (1H, tt), 2,54 (3H, s), 2,13-2,04 (1H, m), 1,72-1,62 (1H, m)

Ejemplo de producción 285

Se añadieron hidruro de tributilestaño (0,2 ml, 0,777 mmol) y azobisisobutironitrilo (17 mg, 0,104 mmol) a una solución en tolueno (1,7 ml) de S-metil éster de 4-0-{5-(3-fluorobencil)-3-[(3-tetrahidrofurilmetil)carbamoiil]isoxazolilmetil} éster del ácido ditiocarboxílico (220 mg, 0,518 mmol). Después de agitar de 90 °C a 95 °C durante 2 horas, se le añadieron hidruro de tributilestaño (0,2 ml, 0,777 mmol) y azobisisobutironitrilo (34 mg, 0,208 mmol). La mezcla se agitó de 90 °C a 95 °C durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 92 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-4-metil-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (294)) representado por la siguiente fórmula.

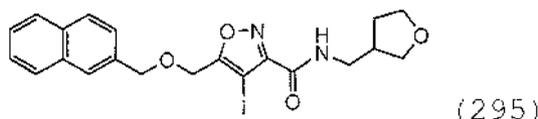


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,31-7,25 (1H, m), 7,01-6,87 (4H, m), 4,07 (2H, s), 3,91 (1H, td), 3,85 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,58 (1H, dd), 3,49-3,38 (2H, m), 2,62-2,51 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,14-2,03 (1H, m), 1,67 (1H, tt)

Ejemplo de producción 286

Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,6 mol/l en hexano (5,6 ml, 9,00 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (1,5 g, 4,09

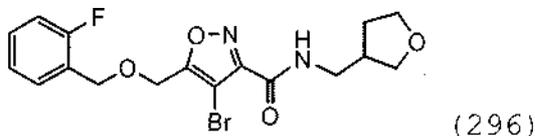
mmol) a  $-65^{\circ}\text{C}$  o menos, en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a  $-60^{\circ}\text{C}$  o menos durante 1 hora, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de yodo (3,11 g, 12,28 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche mientras volvía lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,78 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)-4-yodoisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (295)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,63-1,71 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 3,43-3,47 (m, 2H), 3,57-3,61 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,91 (s a, 1H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,82-7,87 (m, 4H)

Ejemplo de producción 287

Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,6 mol/l en hexano (1,6 ml, 2,63 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (0,4 g, 1,19 mmol) a  $-65^{\circ}\text{C}$  o menos, en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  o menos durante 1 hora. Después, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de bromotriclorometano (0,35 ml, 3,58 mmol) y la mezcla se agitó de  $-65^{\circ}\text{C}$  a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,25 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-bromoisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (296)) representado por la siguiente fórmula.

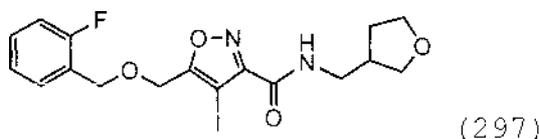


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,64-1,72 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,93 (s a, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H)

Ejemplo de producción 288

Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,6 mol/l en hexano (1,6 ml, 2,63 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (0,4 g, 1,19 mmol) a  $-65^{\circ}\text{C}$  o menos,

en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a  $-60^{\circ}\text{C}$  o menos durante 1 hora. Después, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (1 ml) de yodo (0,91 g, 3,58 mmol) y la mezcla se agitó de  $-65^{\circ}\text{C}$  a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,19 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-yodoisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (297)) representado por la siguiente fórmula.



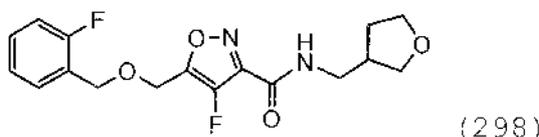
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,64-1,72 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 3,44-3,48 (m, 2H), 3,58-3,61 (m, 1H), 3,74-3,79 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,97 (s a, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,14-

7,17 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 1H)

Ejemplo de producción 289

- 5 Se añadió gota a gota una solución de n-butillitio 1,6 mol/l en hexano (1,6 ml, 2,63 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxamida (0,4 g, 1,19 mmol) a -65 °C o menos, en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a -60 °C o menos durante 1 hora. Después, se le añadió una solución en tetrahidrofurano (3 ml) de N-fluorobencenosulfonimida (1,13 g, 3,58 mmol) y la mezcla se agitó de -65 °C a -60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,06 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-fluoroisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (298)) representado por la siguiente fórmula.

15



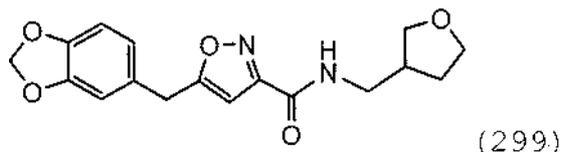
- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,64-1,72 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 2H), 3,58-3,62 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,83 (s a, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,29-7,34 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H)

20

Ejemplo de producción 290

- 25 Se añadieron ácido 5-(1,3-benzodioxolan-5-ilmetil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,42 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (270 mg, 2,67 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (393 mg, 2,91 mmol) a diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (556 mg, 2,91 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 530 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(1,3-benzodioxolan-5-ilmetil) isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (299)) representado por la siguiente fórmula.

30



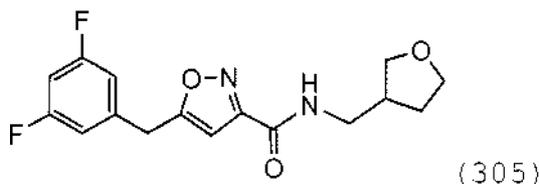
35

- RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 3,44 (2H, dd), 3,52 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,81-3,92 (2H, m), 4,02 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,68-6,73 (2H, m), 6,75-6,95 (1H, m), 6,89 (1H, s a)

40 Ejemplo de producción 291

- 45 Se añadieron ácido 5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,51 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (279 mg, 2,76 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (407 mg, 3,01 mmol) a diclorometano (15 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (577 mg, 3,01 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 460 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (305)) representado por la siguiente fórmula.

50



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,02-2,14 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,58 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,81-3,95 (2H, m), 4,11 (2H, s), 6,47 (1H, s), 6,71-6,82 (3H, m), 6,90 (1H, s a)

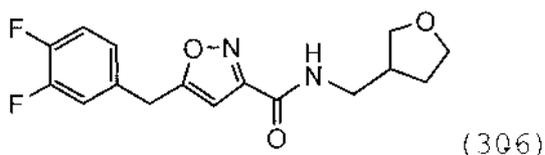
5

Ejemplo de producción 292

Se añadieron ácido 5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,51 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilaminamina (279 mg, 3,01 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (407 mg, 3,01 mmol) a diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (577 mg, 3,01 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 510 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (306)) representado por la siguiente fórmula.

10

15

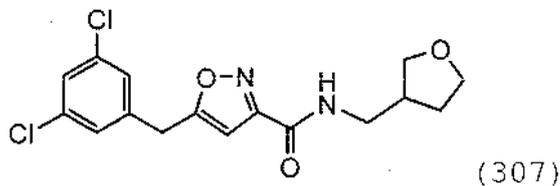


20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,71 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,58 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,80-3,92 (2H, m), 4,09 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 6,94-7,00 (1H, m), 7,03-7,18 (2H, m)

Ejemplo de producción 293

25 Se añadieron ácido 5-(3,5-diclorobencil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,2 mmol), 3-tetrahidrofurilmetilamina (245 mg, 2,42 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (357 mg, 2,65 mmol) a diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (506 mg, 2,65 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 505 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,5-diclorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (307)) representado por la siguiente fórmula.

30



35

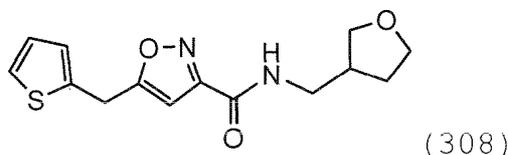
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,61-1,72 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,58 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,81-3,93 (2H, m), 4,08 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,90 (1H, s a), 7,14 (2H, d), 7,30 (1H, dd)

40 Ejemplo de producción 294

Se añadieron ácido 5-(2-tienilmetil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 2,09 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (232 mg, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (339 mg, 2,5 mmol) a diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (480 mg, 2,5 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 350 mg de N-

45

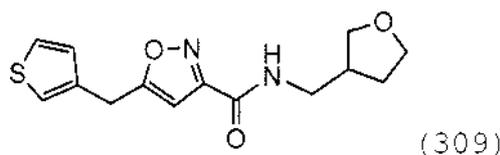
(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-tienilmetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (308)) representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,72 (1H, m), 2,00-2,14 (1H, m), 2,49-2,62 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,85-3,95 (2H, m), 4,33 (2H, s), 6,49 (1H, s), 6,90 (1H, s a), 6,92-7,01 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m)

Ejemplo de producción 296

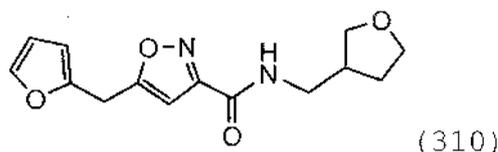
10 Se añadieron ácido 5-(3-tienilmetil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,87 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (319 mg, 2,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (465 mg, 3,44 mmol) a diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (657 mg, 3,44 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 520 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-tienilmetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (309)) representado por la siguiente fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,59-1,72 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,73 (1H, dd), 3,81-3,95 (2H, m), 4,15 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,90 (1H, s a), 6,95-7,02 (1H, m), 7,08-7,16 (1H, m), 7,29-7,36 (1H, m)

Ejemplo de producción 297

30 Se añadieron ácido 5-(2-furilmetil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 2,59 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (288 mg, 2,84 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (420 mg, 3,1 mmol) a diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (601 mg, 3,1 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 330 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-furilmetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (310)) representado por la siguiente fórmula.

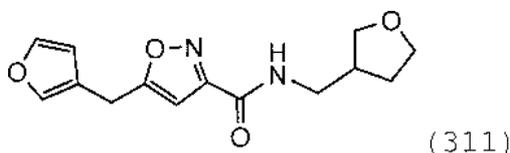


40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,81-3,92 (2H, m), 4,33 (2H, s), 6,49 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 6,92-7,00 (2H, m), 7,20-7,22 (1H, m)

Ejemplo de producción 298

45 Se añadieron ácido 5-(3-furilmetil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 2,59 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (288 mg, 2,84 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (420 mg, 3,1 mmol) a diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (601 mg, 3,1 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se

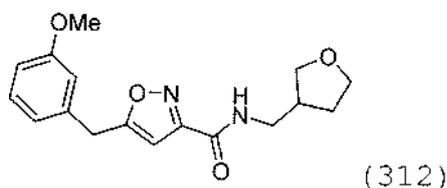
extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 310 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-furilmetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (311)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,81-3,92 (2H, m), 4,15 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 6,96-7,02 (1H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m)

#### Ejemplo de producción 299

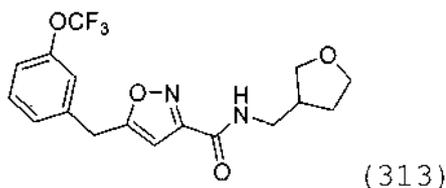
15 Se añadieron ácido 5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,43 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (279 mg, 2,76 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0,51 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (98 mg, 0,51 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,68 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 60 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (312)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,44 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,71-3,94 (3H, m), 3,80 (3H, s), 4,08 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,76-6,85 (3H, m), 6,89 (1H, s a), 7,21-7,30 (1H, m)

#### Ejemplo de producción 300

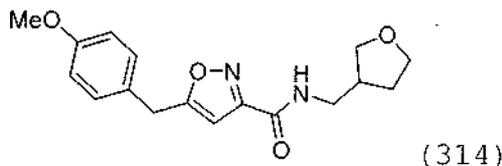
35 Se añadieron ácido 5-(3-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,35 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (39 mg, 0,38 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (55 mg, 0,41 mmol) a diclorometano (5 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (65 mg, 0,41 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 78 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (313)) representado por la siguiente fórmula.



45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,74 (1H, m), 2,00-2,15 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,70-3,95 (3H, m), 4,14 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,90 (1H, s a), 7,08-7,22 (3H, m), 7,33-7,42 (1H, m)

## Ejemplo de producción 301

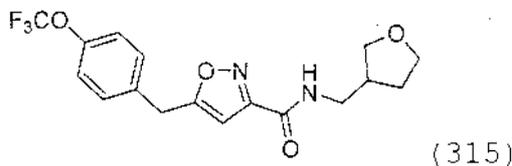
Se añadieron ácido 5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,57 mmol), tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (286 mg, 2,83 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (416 mg, 3,08 mmol) a diclorometano (15 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (588 mg, 3,08 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 480 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (314)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,44 (2H, dd), 3,56 (1H, dd), 3,71-3,93 (3H, m), 3,80 (3H, s), 4,05 (2H, s), 6,36 (1H, s), 6,84-6,92 (3H, m), 7,13-7,19 (2H, m)

## Ejemplo de producción 302

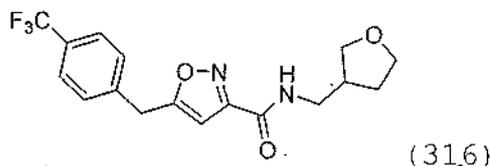
Se añadieron ácido 5-(4-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,74 mmol), tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (194 mg, 1,91 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (282 mg, 2,09 mmol) a diclorometano (15 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (399 mg, 2,1 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 320 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(4-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (315)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,80-3,92 (2H, m), 4,13 (2H, s), 6,42 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,16-7,22 (2H, m), 7,25-7,32 (2H, m)

## Ejemplo de producción 303

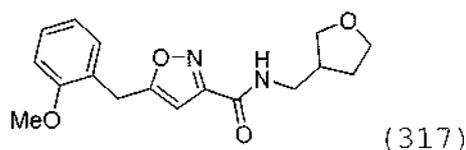
Se añadieron ácido 5-(4-trifluorometilbencil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,20 mmol), tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (245 mg, 2,40 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (505 mg, 2,65 mmol) a diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (577 mg, 3,01 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 510 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(4-trifluorometilbencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (316)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,80-3,95 (2H, m), 4,19 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,35-7,40 (2H, m), 7,58-7,64 (2H, m)

Ejemplo de producción 304

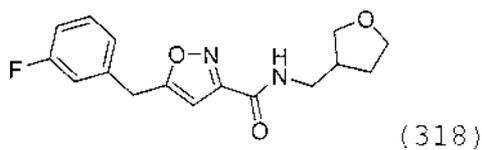
5 Se añadieron ácido 5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,57 mmol), tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (286 mg, 2,83 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (416 mg, 3,08 mmol) a diclorometano (15 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (588 mg, 3,08 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 536 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (317)) representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,48-2,62 (1H, m), 3,43 (2H, dd), 3,56 (1H, dd), 3,70-3,95 (3H, m), 3,82 (3H, s), 4,10 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,82-6,95 (3H, m), 7,12-7,20 (1H, m), 7,26-7,32 (1H, m)

Ejemplo de producción 305

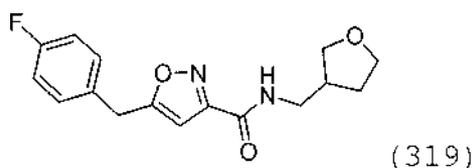
25 Se añadieron ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,45 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (73 mg, 0,54 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (103 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,68 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (50 mg, 0,50 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 62 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (318)) representado por la siguiente fórmula.



35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,72 (1H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,48-2,63 (1H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,81-3,95 (2H, m), 4,11 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,91 (1H, s a), 6,92-7,06 (3H, m), 7,27-7,36 (1H, m)

40 Ejemplo de producción 306

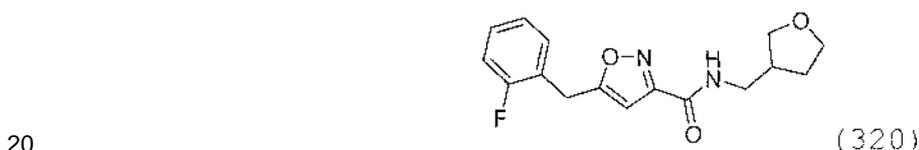
45 Se añadieron ácido 5-(4-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,45 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (73 mg, 0,54 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (103 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,68 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (50 mg, 0,50 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 80 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(4-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (319)) representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,72 (1H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,48-2,63 (1H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,80-3,95 (2H, m), 4,09 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,00-7,06 (2H, m), 7,18-7,24 (2H, m)

#### Ejemplo de producción 307

10 Se añadieron ácido 5-(2-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,71 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (438 mg, 3,25 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (621 mg, 3,25 mmol) y trietilamina (0,57 ml, 4,07 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (301 mg, 2,98 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 450 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (320)) representado por la siguiente fórmula.



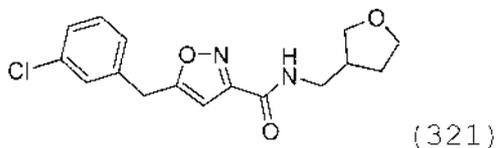
20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,72 (1H, m), 2,01-2,13 (1H, m), 2,48-2,63 (1H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,80-3,95 (2H, m), 4,15 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,90 (1H, s a), 7,04-7,16 (2H, m), 7,21-7,35 (2H, m)

25

#### Ejemplo de producción 308

30 Se añadieron ácido 5-(3-clorobencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0,51 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (98 mg, 0,51 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,64 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (4 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (48 mg, 0,47 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 47 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-clorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (321)) representado por la siguiente fórmula.

35



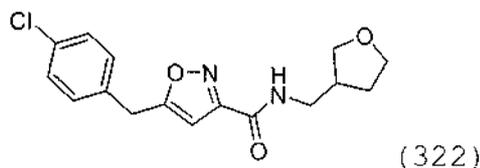
40

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,72 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,55-3,62 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,80-3,95 (2H, m), 4,10 (2H, s), 6,43 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,10-7,17 (1H, m), 7,22-7,32 (3H, m)

#### 45 Ejemplo de producción 309

Se añadieron ácido 5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,42 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (52 mg, 0,50 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (6 mg, 0,04 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-

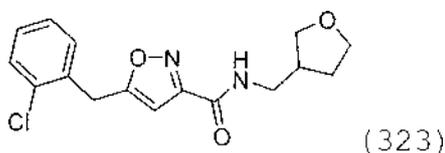
dimetilaminopropil)carbodiimida (97 mg, 0,50 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 70 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (322)) representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,58-1,71 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 3,40-3,49 (2H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,81-3,95 (2H, m), 4,09 (2H, s), 6,40 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,18 (2H, d), 7,31 (2H, d)

15 Ejemplo de producción 310

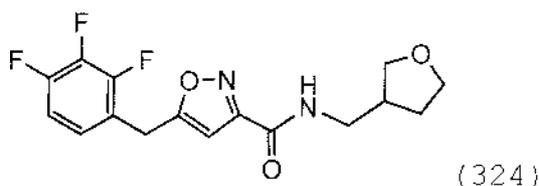
Se añadieron ácido 5-(2-clorobencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,42 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (52 mg, 0,50 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (6 mg, 0,04 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (97 mg, 0,50 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 67 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-clorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (323)) representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,72 (1H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,54-3,60 (1H, m), 3,71-3,80 (1H, m), 3,80-3,95 (2H, m), 4,25 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,90 (1H, s a), 7,21-7,32 (3H, m), 7,37-7,45 (1H, m)

35 Ejemplo de producción 311

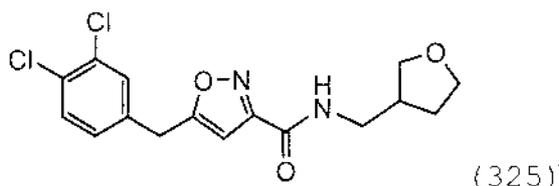
Se añadieron ácido 5-(2,3,4-trifluorobencil)isoxazol-3-carboxílico (450 mg, 1,75 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (195 mg, 1,93 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (284 mg, 2,1 mmol) a diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (401 mg, 2,10 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 320 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2,3,4-trifluorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (324)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,81-3,93 (2H, m), 4,15 (2H, s), 6,45 (1H, m), 6,89 (1H, s a), 6,91-7,02 (2H, m)

## Ejemplo de producción 312

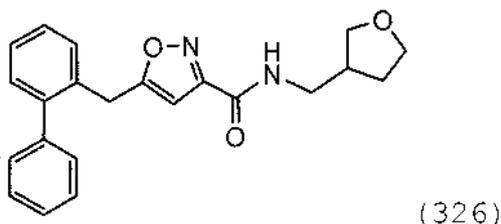
Se añadieron ácido 5-(3,4-diclorobencil)isoxazol-3-carboxílico (600 mg, 2,20 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (245 mg, 2,42 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (357 mg, 2,64 mmol) a diclorometano (15 ml), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (505 mg, 2,64 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 520 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3,4-diclorobencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (325)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,05-2,12 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,45 (2H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,76 (1H, dd), 3,81-3,92 (2H, m), 4,08 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,09 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,42 (1H, d)

## Ejemplo de producción 313

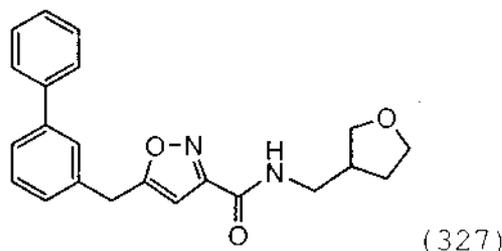
Se añadieron ácido 5-(2-fenilbencil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,79 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (290 mg, 2,15 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (410 mg, 2,15 mmol) y trietilamina (0,37 ml, 2,68 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (20 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (199 mg, 1,97 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 300 mg de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(2-fenilbencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (326)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,48-2,61 (1H, m), 3,43 (2H, dd), 3,56 (1H, dd), 3,75 (1H, dd), 3,81-3,92 (2H, m), 4,06 (2H, s), 6,22 (1H, s), 6,86 (1H, s a), 7,20-7,46 (9H, m)

## Ejemplo de producción 314

Se añadieron ácido 5-(3-fenilbencil)isoxazol-3-carboxílico (500 mg, 1,79 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (290 mg, 2,15 mmol), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (410 mg, 2,15 mmol) y trietilamina (0,37 ml, 2,68 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió tetrahidrofuran-3-ilmetilamina (199 mg, 1,97 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 300 mg de N-(tetrahidrofuran-3-ilmetil)-5-(3-fenilbencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (327)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,58-1,72 (1H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 2,45-2,62 (1H, m), 3,38-3,49 (2H, m), 3,52-3,62 (1H, m), 3,70-3,95 (3H, m), 4,18 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,20-7,60 (9H, m)

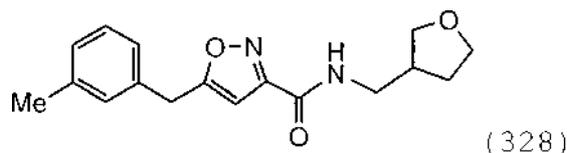
5

## Ejemplo de producción 315

Se añadieron ácido 5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,42 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (52 mg, 0,50 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,05 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (6 mg, 0,04 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (97 mg, 0,50 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 53 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (328)) representado por la siguiente fórmula.

10

15



20

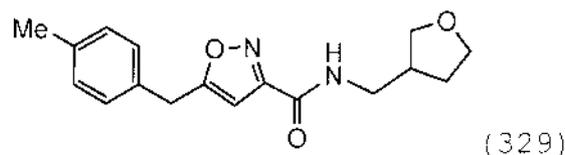
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,72 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,48-2,62 (1H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,52-3,60 (1H, m), 3,70-3,80 (1H, m), 3,81-3,95 (2H, m), 4,07 (2H, s), 6,39 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,00-7,15 (3H, m), 7,20-7,26 (1H, m)

## 25 Ejemplo de producción 316

Se añadieron ácido 5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,42 mmol), tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (52 mg, 0,50 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,05 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (6 mg, 0,04 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (97 mg, 0,50 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 4,9 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (329)) representado por la siguiente fórmula.

30

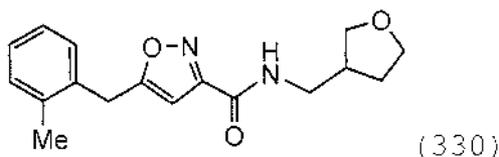
35



40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,70 (1H, m), 2,01-2,12 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,50-2,62 (1H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,81-3,92 (2H, m), 4,07 (2H, s), 6,37 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,10-7,18 (4H, m)

## Ejemplo de producción 317

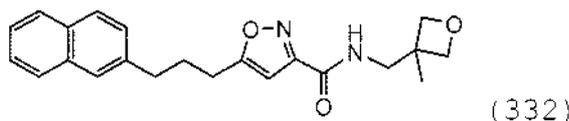
Se añadieron ácido 5-(2-metilbencil)isoxazol-3-carboxílico (100 mg, 0,42 mmol), tetrahydrofurano-3-ilmetilamina (52 mg, 0,50 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,05 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (6 mg, 0,04 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (97 mg, 0,50 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Después, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,5 mol/l y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 45 mg de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(2-metilbencil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (330)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,60-1,71 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,48-2,60 (1H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 3,81-3,93 (2H, m), 4,10 (2H, s), 6,28 (1H, s), 6,89 (1H, s a), 7,14-7,22 (4H, m)

## Ejemplo de producción 318

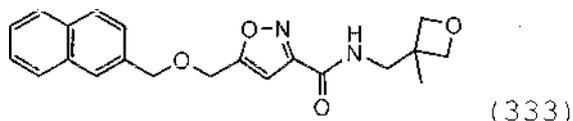
Se añadieron ácido 5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxílico (0,42 g, 1,5 mmol), (3-metiloxetan-3-il)metilamina (0,18 g, 1,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (5,0 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,34 g, 1,8 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,49 g de N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)-5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (332)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,36 (3H, s), 2,10-2,18 (2H, m), 2,82-2,88 (4H, m), 3,65 (2H, d), 4,41 (2H, d), 4,54 (2H, d), 6,49 (1H, s), 7,07 (1H, s a), 7,31-7,33 (1H, m), 7,41-7,49 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,77-7,82 (3H, m)

## Ejemplo de producción 319

Se añadieron ácido 5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico (0,57 g, 2,0 mmol), (3-metiloxetan-3-il) metilamina (0,24 g, 2,4 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,03 g, 0,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (6,0 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,67 g de N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (333)) representado por la siguiente fórmula.

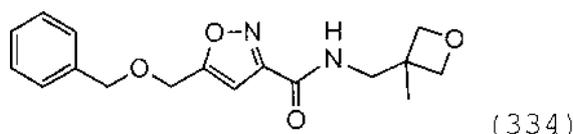


50

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,36 (3H, s); 3,66 (2H, d), 4,42 (2H, d), 4,54 (2H, d), 4,68 (2H, s), 4,77 (2H, s), 6,76 (1H, s), 7,10 (1H, s a), 7,46-7,52 (3H, m), 7,79 (1H, s), 7,83-7,87 (3H, m)

Ejemplo de producción 320

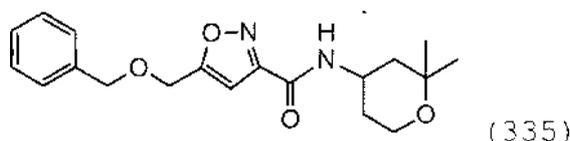
5 Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), (3-metiloxetan-3-il)metilamina (0,12 g, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,29 g de N-(3-metiloxetan-3-ilmetil)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (334)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,37 (3H, s), 3,66 (2H, d), 4,42 (2H, d), 4,54 (2H, d), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,74 (1H, s), 7,08 (1H, s a), 7,31-7,40 (5H, m)

20 Ejemplo de producción 321

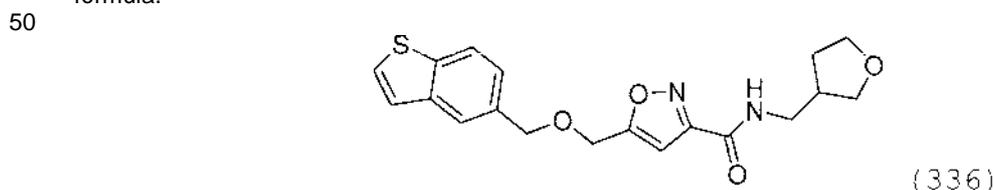
Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), 4-amino-2,2-dimetiltetrahidropirano (0,18 ml, 1,2 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,29 g de N-(2,2-dimetiltetrahidropirano-4-il)-5-benciloximetilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (335)) representado por la siguiente fórmula.



35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,26 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,33-1,40 (1H, m), 1,41-1,52 (1H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 3,72-3,84 (2H, m), 4,27-4,38 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 6,62 (1H, s a), 6,72 (1H, s), 7,30-7,40 (5H, m)

Ejemplo de producción 322

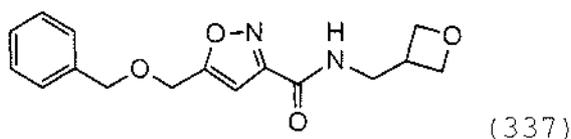
40 Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,08 mmol) a 2,0 ml de una solución en cloroformo (producto de adición de amileno) de ácido 5-[(5-benzotiofenil)metoximetil]isoxazol-3-carboxílico (0,24 g, 0,83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron clorhidrato de tetrahydrofuran-3-ilmetilamina (0,14 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se le añadió más cantidad de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,19 g, 1,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,13 g de N-(tetrahydrofuran-3-ilmetil)-5-[(5-benzotiofenil)metoximetil]isoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (336)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 7,88 (1H, d), 7,80 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,34 (2H, dt), 6,97-6,90 (1H, m), 6,74 (1H, s), 4,73 (2H, s), 4,67 (2H, s), 3,92 (1H, td), 3,86 (1H, dd), 3,77 (1H, dd), 3,59 (1H, dd), 3,47 (2H, t), 2,63-2,53 (1H, m), 2,10 (1H, tt), 1,68 (1H, tt)

#### 5 Ejemplo de producción 323

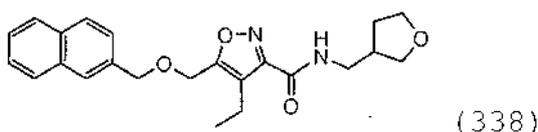
Se añadieron clorhidrato de 3-aminometiloxetano (0,15 g, 1,2 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron ácido 5-benciloximetilisoazol-3-carboxílico (0,24 g, 1,0 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,01 g, 0,1 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se pasó a través de una columna corta para retirar impurezas y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,19 g de N-(oxetan-3-ilmetil)-5-benciloximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (337)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 3,23-3,33 (1H, m), 3,75 (2H, t), 4,47 (2H, t), 4,61 (2H, s), 4,65 (2H, s), 4,81-4,84 (2H, m), 6,73 (1H, s), 7,05 (1H, s a), 7,30-7,40 (5H, m)

#### Ejemplo de producción 324

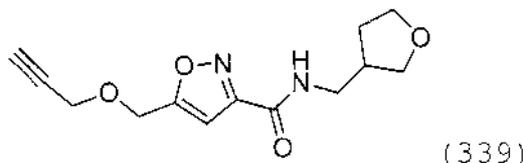
Se añadió gota a gota una solución de n-butilitio 1,6 mol/l en hexano (1,9 ml, 3,00 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (7 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxamida (0,5 g, 1,36 mmol) a  $-65^\circ\text{C}$  o menos, en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a  $-60^\circ\text{C}$  o menos durante 1 hora. Después, se le añadió yodometano (0,14 ml, 1,77 ml) y la mezcla se agitó durante una noche mientras volvía lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,016 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)-4-etilisoxazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (338)) representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,19 (t, 3H), 1,65-1,72 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,71 (c, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,97 (s a, 1H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,75-7,87 (m, 4H)

#### Ejemplo de producción 325

Se añadieron ácido 5-propargiloximetilisoazol-3-carboxílico (2,88 g, 15,9 mmol), clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (2,72 g, 19,8 mmol), trietilamina (1,94 g, 19,8 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,22 g, 1,59 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (30 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,80 g, 19,8 mmol) al líquido mixto a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,95 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-propargiloximetilisoazol-3-carboxamida (en lo sucesivo en el presente documento, denominado como Compuesto de la Presente Invención (339)) representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,62-1,73 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 2,52-2,63 (m, 2H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,83-3,95 (m, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,94 (s a, 1H)

5

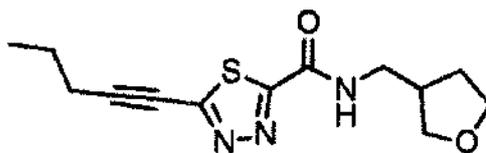
A continuación, se muestran Ejemplos de Producción de compuestos intermedios como Ejemplos de Producción de Referencia. En el presente documento, Et representa un grupo etilo.

#### Ejemplo de Producción de Referencia 1

10

Se añadieron trietilamina (1,6 ml) y clorhidrato de tetrahidrofurano-3-ilmetilamina (1,12 g, 8,14 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (6 ml) de 5-pent-1-inil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (950 mg, 4,24 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 minutos en irradiación ultrasónica y se enfrió. Después, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico al 3 % y una solución salina acuosa saturada, y después la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El material seco se concentró a presión reducida y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 850 mg de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(pent-1-inil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida representada por la siguiente fórmula:

15



20

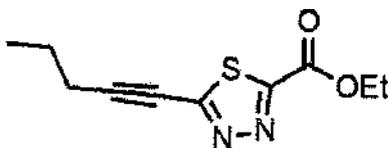
como un producto en bruto. El producto en bruto se sometió a la siguiente reacción según estaba.

#### Ejemplo de Producción de Referencia 2

25

Se añadieron éster etílico del ácido 5-cloro-1,3,4-tiadiazol-2-carboxílico (1,00 g, 5,19 mmol), 1-pentina (530 mg, 7,79 mmol), trietilamina (2,9 ml, 20,8 mmol), yoduro de cobre (20 mg, 0,10 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (73 mg, 0,10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y 30 minutos, en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con amoníaco acuoso, ácido clorhídrico al 1,5 % y una solución salina acuosa saturada, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,95 g de 5-pent-1-inil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



35

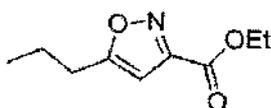
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,07 (t, 3H), 1,46 (t, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,51 (t, 2H), 4,52 (c, 2H)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 3

40

Se añadieron 2-cloro-2-(hidroxiimino) acetato de etilo (4,54 g, 30 mmol) y 1-pentina (1,70 g, 25 mmol) a N,N-dimetilformamida (50 ml) y se le añadió adicionalmente trietilamina (3,03 g, 30 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,66 g de 5-propil-isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

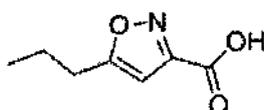
45



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,00 (3H, t), 1,42 (3H, t), 1,76 (2H, dt), 2,78 (2H, t), 4,43 (2H, c), 6,42 (1H, s)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 4

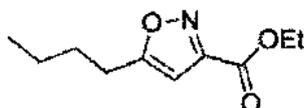
Se añadió 5-propilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,66 g, 3,6 mmol) a etanol (20 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,40 g, 7,2 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,27 g de ácido 5-propilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



15 El ácido carboxílico resultante se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 5

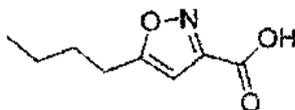
20 Se añadieron 2-cloro-2-(hidroxiimino) acetato de etilo (4,54 g, 30 mmol) y 1-hexina (2,05 g, 25 mmol) a N,N-dimetilformamida (50 ml). Se añadió trietilamina (3,03 g, 30 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,71 g de 5-butilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,95 (3H, t), 1,40 (5H, m), 1,74-1,67 (2H, m), 2,80 (2H, t), 4,43 (2H, c), 6,40 (1H, s)

Ejemplo de Producción de Referencia 6

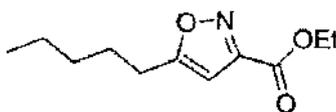
35 Se añadió 5-butilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,71 g, 3,6 mmol) a etanol (20 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,40 g, 7,2 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,50 g de ácido 5-butilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



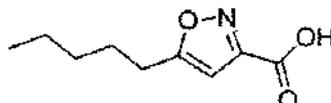
40 El ácido carboxílico resultante se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 7

45 Se añadieron 2-cloro-2-(hidroxiimino) acetato de etilo (4,54 g, 30 mmol) y 1-heptina (2,40 g, 25 mmol) a N,N-dimetilformamida (50 ml). Se añadió trietilamina (3,03 g, 30 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 5-pentilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula:



5 como un producto en bruto. El producto en bruto se añadió a etanol (80 ml), y se le añadieron hidróxido potásico (1,68 g, 30 mmol) y agua (40 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,28 g de ácido 5-pentilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



10

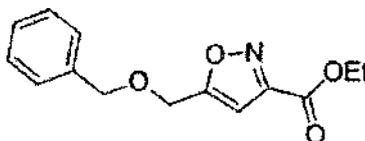
El ácido carboxílico resultante se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

## Ejemplo de Producción de Referencia 8

15

Se añadieron nitroacetato de etilo (4,80 g, 40 mmol), bencilpropargil éter (3,55 g, 27 mmol) y 1, 4-diazabicyclo [2,2,2] octano (0,61 g, 5,4 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 48 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5,37 g de 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

20



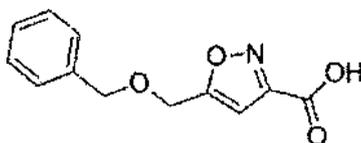
25

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42 (3H, t), 4,45 (2H, c), 4,62 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,70 (1H, d), 7,33-7,39 (5H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 9

30 Se añadió 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (10,9 g, 42 mmol) a etanol (80 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (3,49 g, 62,3 mmol) y agua (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó en t-butil metil éter/hexano para obtener 8,27 g de ácido 5-benciloximetilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

35

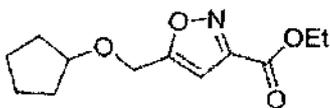


40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,40-7,32 (5H, m), 6,75 (1H, d), 4,69 (2H, s), 4,64 (2H, s)

## Ejemplo de Producción de Referencia 10

45 Se añadieron nitroacetato de etilo (0,96 g, 8,2 mmol), ciclopentilpropargil éter (0,81 g, 6,5 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,18 g, 1,6 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (2 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,36 g de 5-ciclopentiloximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

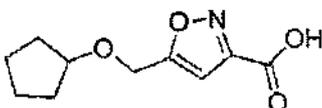
50



El ácido carboxílico resultante se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

#### 5 Ejemplo de Producción de Referencia 11

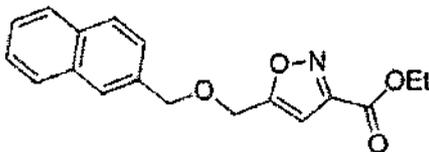
Se añadió 5-ciclopentiloximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,36 g) a etanol (2 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,18 g, 1,5 mmol) y agua (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,26 g de ácido 5-ciclopentiloximetilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,55-1,57 (2H, m), 1,68-1,80 (6H, m), 4,05-4,06 (1H, m), 4,62 (2H, s), 6,72 (1H, s)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 12

Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol), (2-naftilmetil) propargil éter (1,96, g, 10 mmol) y 1, 4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,56 g, 5 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,58 g de 5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

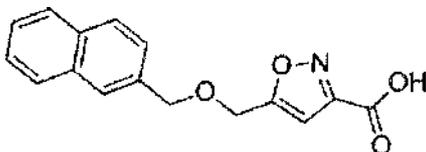


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42 (3H, t), 4,45 (2H, c), 4,70 (2H, d), 4,78 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,46-7,51 (3H, m), 7,83-7,85 (4H, m)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 13

Se añadió 5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,58 g, 5,1 mmol) a etanol (60 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,58 g, 10,2 mmol) y agua (10 ml).

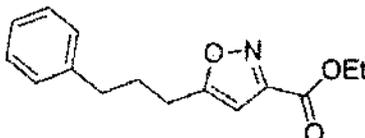
La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó en t-butil metil éter/hexano para obtener 1,23 g de ácido 5-(2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 4,72 (2H, d), 4,80 (2H, s), 6,77 (1H, s), 7,47-7,52 (3H, m), 7,83-7,86 (4H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 14

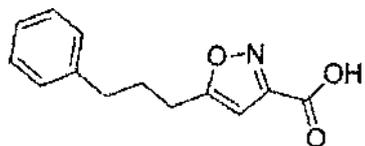
Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 40 mmol), 5-fenil-1-pentina (1,44 g, 10,0 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,56 g, 5,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 12 horas. Se añadió nitroacetato de etilo (1,49 g, 40 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó adicionalmente y se sometió a reflujo durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,15 g de 5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42 (3H, t), 2,04-2,08 (2H, m), 2,70 (2H, t), 2,82 (2H, t), 4,44 (2H, c), 6,42 (1H, s), 7,19-7,21 (3H, m), 7,29-7,32 (2H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 15

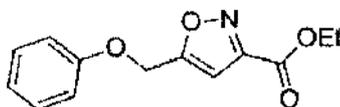
Se añadió 5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,15 g, 4,4 mmol) a etanol (8 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,49 g, 8,8 mmol) y agua (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó en t-butil metil éter/hexano para obtener 0,92 g de ácido 5-(3-fenilpropil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 2,04-2,12 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,84 (2H, t), 6,47 (1H, s), 7,20-7,22 (3H, m), 7,30-7,33 (2H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 16

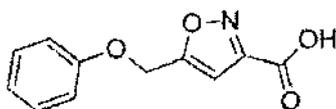
Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol), fenilpropargil éter (1,32 g, 10,0 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,56 g, 5,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,13 g de 5-fenoximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



El ácido carboxílico resultante se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

## Ejemplo de Producción de Referencia 17

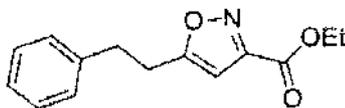
Se añadió 5-fenoximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,13 g) obtenido en el Ejemplo de Producción de Referencia 16 a etanol (10 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,61 g, 11,0 mmol) y agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,31 g de ácido 5-fenoximetilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 5,24 (2H, s), 6,82 (1H, s), 6,95-7,06 (3H, m), 7,32-7,34 (2H, m)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 18

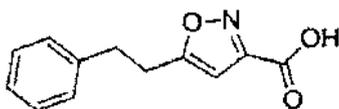
Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 40 mmol), 4-fenil-1-butina (1,30 g, 10,0 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,56 g, 5,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 12 horas. Se añadió nitroacetato de etilo (1,49 g, 40 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,51 g de 5-(2-feniletíl)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,41 (3H, t), 3,02-3,06 (2H, m), 3,12-3,14 (2H, m), 4,43 (2H, c), 6,36 (1H, d), 7,17-7,19 (2H, m), 7,22-7,24 (1H, m), 7,29-7,31 (2H, m)

20 Ejemplo de Producción de Referencia 19

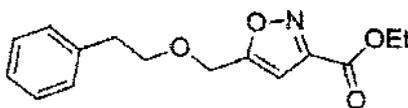
Se añadió 5-(2-feniletíl)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,15 g, 4,4 mmol) a etanol (8 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,49 g, 8,8 mmol) y agua (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó en t-butil metil éter/hexano para obtener 0,92 g de ácido 5-(2-feniletíl)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 3,05-3,08 (2H, m), 3,13-3,18 (2H, m), 6,41 (1H, s), 7,18-7,19 (2H, m), 7,23-7,24 (1H, m), 7,29-7,34 (2H, m)

35 Ejemplo de Producción de Referencia 20

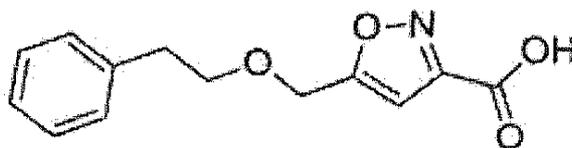
Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 40 mmol), (2-feniletíl)propargil éter (1,60 g, 10,0 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,56 g, 5,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 12 horas. Se añadió nitroacetato de etilo (1,49 g, 40 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,62 g de 5-(2-feniletóximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42 (3H, t), 2,92 (2H, t), 3,75 (2H, t), 4,44 (2H, c), 4,64 (2H, d), 6,57 (1H, s), 7,23-7,30 (5H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 21

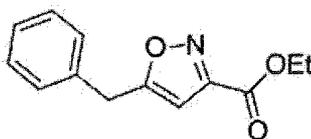
Se añadió 5-(2-feniletoximetil) isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,62 g, 9,5 mmol) a etanol (20 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,1,08 g, 19,0 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó en t-butil metil éter/hexano para obtener 1,86 g de ácido 5-(2-feniletoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 2,93 (2H, t), 3,78 (2H, t), 4,66 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,21-7,33 (5H, m)

## 15 Ejemplo de Producción de Referencia 22

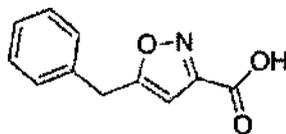
Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol), 2-fenilpropina (1,16 g, 10 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,56 g, 5,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas. Se añadió nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol) a la mezcla y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5,37 g de 5-bencilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38 (3H, t), 4,12 (2H, s), 4,39 (2H, c), 6,32 (1H, s), 7,23-7,35 (5H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 23

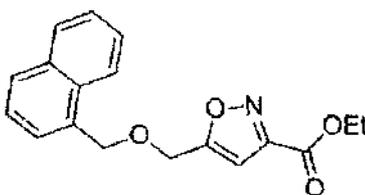
Se añadió 5-bencilisoxazol-3-carboxilato de etilo (563 mg, 2 mmol) a etanol (8 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (560 mg, 10 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó en t-butil metil éter/hexano para obtener 270 mg de ácido 5-bencilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 4,14 (2H, s), 6,38 (1H, s), 7,29-7,36 (5H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 24

Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol), (1-naftilmetil)propargil éter (1,96 g, 10 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,56 g, 5,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,52 g de 5-(1-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,41 (3H, t), 4,42 (2H, c), 4,68 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,67 (1H, s), 7,45-7,53 (4H, m), 7,83-7,86 (2H, m), 7,89 (1H, d)

5

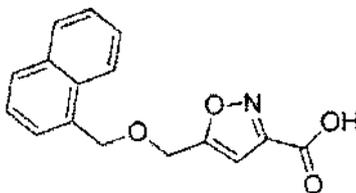
Ejemplo de Producción de Referencia 25

Se añadió 5-(1-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (520 mg, 1,7 mmol) a etanol (8 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (469 mg, 8,4 mmol) y agua (2 ml).

10

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 460 mg de ácido 5-(1-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

15



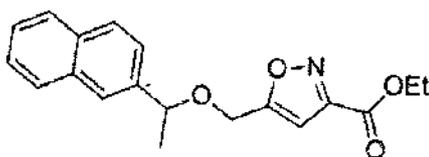
El ácido carboxílico resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación.

20

Ejemplo de Producción de Referencia 26

Se añadieron nitroacetato de etilo (3,0 g, 25,0 mmol), (1-naftilmetil)propargil éter (4,2 g, 20 mmol) y 1,4diazabicyclo[2,2,2]octano (0,45 g, 4,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (7 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 4,29 g de 5-[1-(2-naftil)etoximetil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

25



30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, t), 1,56 (3H, d), 4,42-4,55 (4H, m), 4,68 (1H, c), 6,68 (1H, m), 7,47-7,51 (3H, m), 7,74 (1H, s a), 7,82-7,88 (3H, m)

35

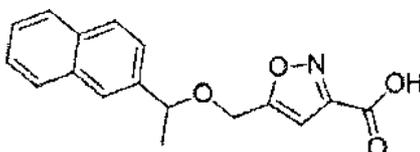
Ejemplo de Producción de Referencia 27

Se añadió 5-[1-(2-naftil)etoximetil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,29 g, 13,2 mmol) a etanol (40 ml) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (2,24 g, 40,0 mmol) y agua (10 ml).

35

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 3,31 g de ácido 5-[1-(2-naftil)etoximetil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

40

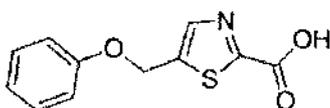


45

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,59 (3H, d), 4,52 (2H, c), 4,71 (1H, c), 6,71 (1H, m), 7,50-7,52 (3H, m), 7,76 (1H, s a), 7,84-7,90 (3H, m)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 28

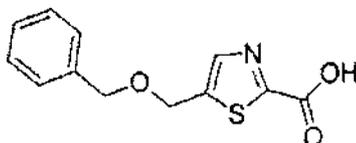
Se disolvió fenol (0,21 g, 2,2 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y se le añadió hidróxido potásico (0,11 g, 2,1 mmol), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se le añadieron 5-clorometil-2-tiazolcarboxilato de etilo (0,41 g, 2,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,59 g, 10,5 mmol) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,28 g de ácido 5-fenoximetil-2-tiazolcarboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 5,28 (2H, s), 6,96-7,01 (3H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,73 (1H, s)

20 Ejemplo de Producción de Referencia 29

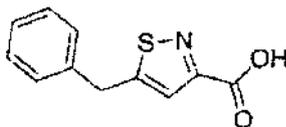
Se disolvió alcohol bencílico (0,86 g, 8,0 mmol) en dimetilsulfóxido (8 ml), y se añadió hidróxido potásico (0,45 g, 8,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se le añadió 5-clorometil-2-tiazolcarboxilato de etilo (0,82 g, 4,0 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se le añadieron hidróxido potásico (2,1 g, 40 mmol) y agua (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,11 g de ácido 5-benciloximetil-2-tiazolcarboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 4,66 (2H, s), 4,79 (2H, d), 7,30-7,36 (5H, m), 7,65 (1H, d)

35 Ejemplo de Producción de Referencia 34

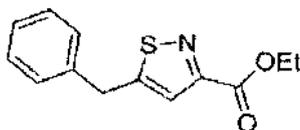
Se añadió 5-bencilisotiazol-3-carboxilato de etilo (0,23 g, 0,9 mmol) a etanol (3,7 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,10 g, 1,9 mmol) y agua (1,9 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se calentó a 40 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico 2 N a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,13 g de ácido 5-bencilisotiazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



45 El ácido carboxílico resultante se usó en el Ejemplo de Producción 56 sin purificación.

50 Ejemplo de Producción de Referencia 35

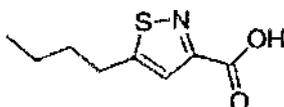
Se disolvieron 2-oxo-1,3,4-oxatiazol-5-carboxilato (0,70 g, 4,0 mmol) y 3-fenil-1-propina (2,0 g, 17 mmol) en 1,2-diclorobenceno (11 ml). La mezcla se agitó a 200 °C durante 54 horas en un tubo cerrado herméticamente y después se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 230 mg de 5-bencilisotiazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7,55 (1H, t), 7,39-7,23 (5H, m), 4,42 (2H, c), 4,26-4,24 (2H, a), 1,41 (3H, t)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 36

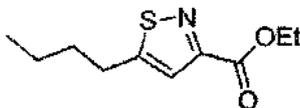
Se añadió 5-butilisotiazol-3-carboxilato de etilo (0,09 g, 0,4 mmol) a etanol (1,6 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,05 g, 0,8 mmol) y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,08 g de ácido 5-butilisotiazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



15 El ácido carboxílico resultante se usó en el Ejemplo de Producción 57 sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 37

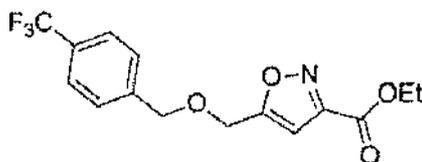
20 Se disolvieron 2-oxo-1,3,4-oxatiazol-5-carboxilato (0,70 g, 4,0 mmol) y 1-hexina (1,8 ml, 16 mmol) en 11 ml de 1,2-diclorobenceno. La mezcla se agitó a 200 °C durante 26,5 horas un tubo cerrado herméticamente y después se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 85 mg de 5-butilisotiazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 7,56 (1H, t), 4,43 (2H, c), 2,94 (2H, t), 1,75-1,68 (2H, m), 1,48-1,37 (4H, m), 0,95 (3H, t)

30 Ejemplo de Producción de Referencia 38

35 Se añadieron nitroacetato de etilo (2,14 g, 0 mmol), 4-trifluorometilbencilpropargil éter (2,14 g, 10 mmol) y 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano (0,22 g, 2 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 48 horas y se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,25 g de (4-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



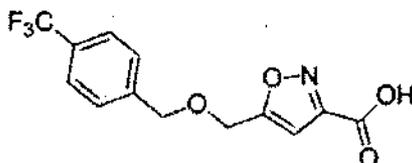
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43 (3H, t), 4,43 (2H, c), 4,67 (2H, s), 4,71 (2H, s), 6,72 (1H, s), 7,53-7,61 (4H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 39

45 Se añadió 5-(4-trifluorometilbencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,25 g, 7,5 mmol) a etanol (75 ml), se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,83 g, 14,9 mmol) y agua (15 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche.

50 A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina

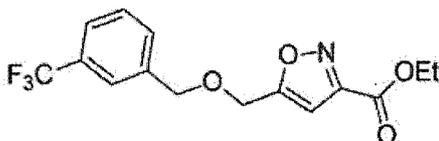
acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,81 g de ácido 5-(4-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



5 El ácido carboxílico resultante se usó en el Ejemplo de Producción 61 sin purificación.

#### Ejemplo de Producción de Referencia 40

10 Se añadieron nitroacetato de etilo (4,80 g, 40 mmol), 3-trifluorometilpropargil éter (3,55 g, 27 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,61 g, 5,4 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (10 ml) y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5,37 g de 5-(3-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

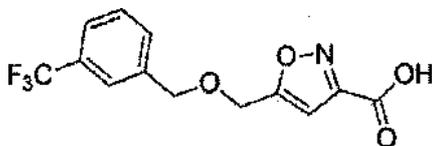


20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,41 (3H, t), 4,43 (2H, c), 4,65 (2H, s), 4,70 (2H, s), 6,70 (1H, s), 7,46-7,60 (4H, m)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 41

25 Se añadió 5-(3-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (3,26 g, 10 mmol) a etanol (60 ml) y se le añadieron hidróxido potásico (1,15 g, 20,5 mmol) y agua (12 ml).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó en t-butil metil éter/hexano para obtener 2,66 g de ácido 5-(3-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

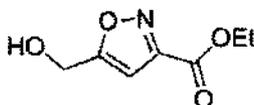


35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 4,68 (2H, s), 4,73 (2H, d), 6,77 (1H, s), 7,51-7,59 (4H, m)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 42

40 Se añadieron nitroacetato de etilo (198 ml, 1,78 mmol), propargil alcohol (100 g, 1,78 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (20,0 g, 178,3 mmol) a etanol (1l), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 180 g de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

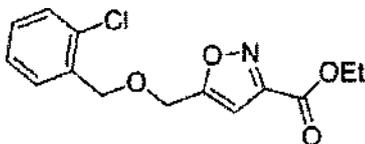
45



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 6,67 (s, 1H), 4,83 (d, 2H), 4,43 (c, 2H), 2,65 (s a, 1H), 1,41 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 43

5 Se añadió hidruro sódico al 60 % (2,45 g, 61,40 mmol) a N,N-dimetilformamida seca (40 ml) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota una solución en N,N-dimetilformamida seca (30 ml) de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (7 g, 40,89 mmol) durante 15 minutos, y después la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió bromuro de 2-clorobencilo (8,4 g, 40,93 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se concentró a presión reducida, y después el residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 3,9 g de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



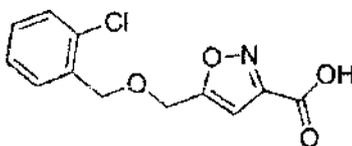
20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,48 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 44

25 Se añadió 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 13,55 mmol) a etanol (50 ml) y se le añadió hidróxido sódico 2 N (30 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido se secó a presión reducida para obtener 2,9 g de ácido 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

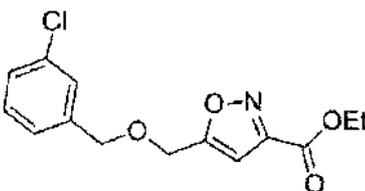
30



35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,1 (s a, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,66 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 45

40 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-clorobencilo (8,4 g, 40,93 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 4,4 g de 5-(3-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

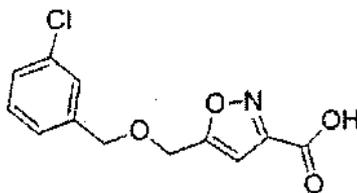


45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,34-7,21 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,44 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 46

50 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,9 g, 16,61 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 4,4 g de ácido 5-(3-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente

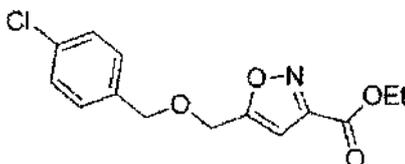
fórmula.



- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,42-7,36 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,59 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 47

- 10 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-clorobencilo (3,69 g, 17,9 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,7 g de 5-(4-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

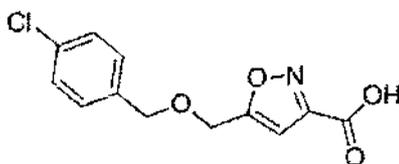


- 15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 48

- 20 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,3 g, 7,79 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 1,5 g de ácido 5-(4-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

25

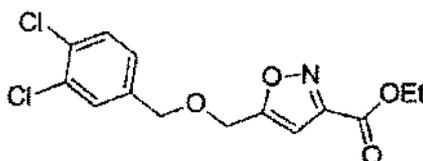


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,44-7,36 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,57 (s, 2H)

30 Ejemplo de Producción de Referencia 49

Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3,4-diclorobencilo (3,5 g, 14,6 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,7 g de 5-(3,4-diclorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

35



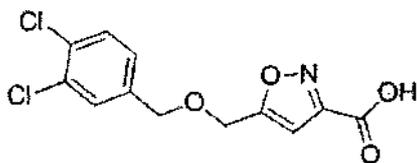
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,48 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H), 6,7 (s, 1H), 4,7 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

40

Ejemplo de Producción de Referencia 50

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3,4-diclorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,7 g, 3,34 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de

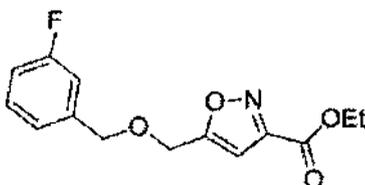
Referencia 44 para obtener 1,7 g de ácido 5-(3,4-diclorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,40-7,30 (dd, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 51

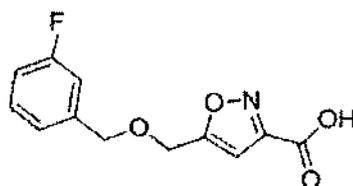
10 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-fluorobencilo (3,97 g, 21,0 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,1 g de 5-(3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,28-7,38 (m, 1H), 7,04-7,06 (m, 2H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,45 (t, 3H)

20 Ejemplo de Producción de Referencia 52

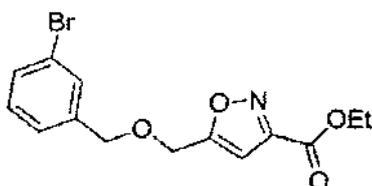
Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,1 g, 3,34 mmol) en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 0,9 g de ácido 5-(3-fluorobencilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,37-7,32 (m, 1H), 7,13-7,6,98 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,62 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 53

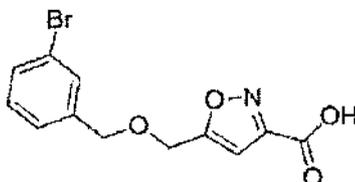
35 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-bromobencilo (3,52 g, 14,1 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,54 g de 5-(3-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,50 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,43 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 54

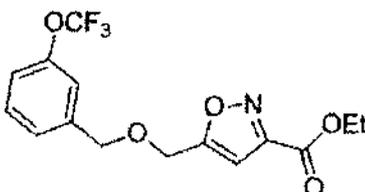
- 5 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,2 g, 6,47 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 1,4 g de ácido 5-(3-bromorobencilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



- 10 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,60 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 55

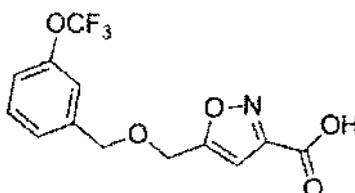
- 15 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-trifluorometoxibencilo (3,0 g, 11,68 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,2 g de 5-(3-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



- 20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,38 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,7 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,44 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 56

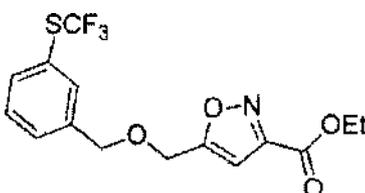
- 25 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,8 g, 5,21 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 1,1 g de ácido 5-(3-trifluorometoxibencilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



- 30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,33-7,29 (t, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,63 (t, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 57

- 40 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-trifluorometiltiobencilo (3,5 g, 13,45 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 0,2 g de 5-(3-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

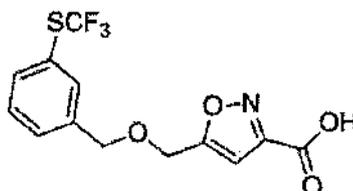


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,62 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,44 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 58

5 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-trifluorometilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,38 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 128 mg de ácido 5-(3-trifluorometilbencilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

10

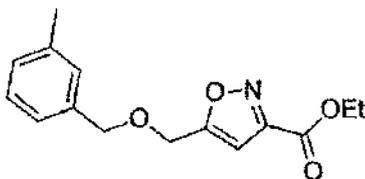


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,56 (c, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,65 (s, 2H)

15 Ejemplo de Producción de Referencia 59

Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-metilbencilo (2,7 g, 14,61 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,6 g de 5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

20



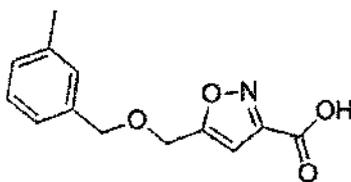
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,27-7,23 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,44 (c, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (t, 3H)

25

Ejemplo de Producción de Referencia 60

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,2 g, 7,75 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 1,5 g de ácido 5-(3-metilbencilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

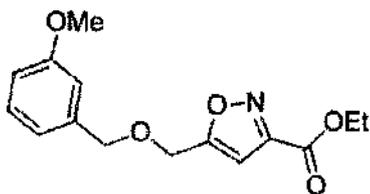
30



35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,15-7,13 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 61

40 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-metoxibencilo (2,93 g, 14,61 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,6 g de 5-(3-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



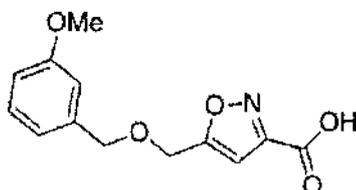
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,30-7,28 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,44 (c, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,42 (t, 3H)

5

Ejemplo de Producción de Referencia 62

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,2 g, 7,75 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 1,2 g de ácido 5-(3-metoxibencilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

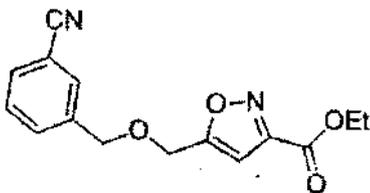
10



15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,92-6,86 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,75 (s, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 63

20 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-cianobencilo (1,13 g, 5,84 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 0,35 g de 5-(3-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



25

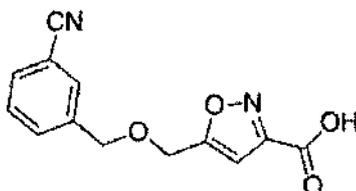
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,60 (m, 3H), 7,50 (t, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,46 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 64

30

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,1 g, 7,34 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo, e hidróxido de litio (308 mg, 7,34 mmol), en lugar de hidróxido potásico en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 1,5 g de ácido 5-(3-cianobencilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

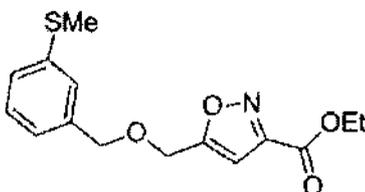
35



40 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,71-7,69 (d, 1H), 7,60-7,56 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,63 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 65

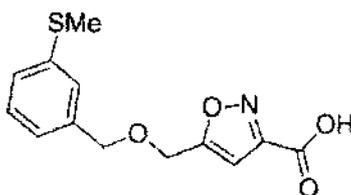
Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-metilbencilo (2,6 g, 12,28 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 0,7 g de 5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,37-7,31 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 66

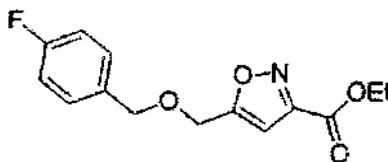
15 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (735 mg, 2,39 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 350 mg de ácido 5-(3-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,4 (s, 1H), 7,40-7,0 (m, 4H), 6,80 (m, 1H), 4,80-4,40 (m, 4H), 2,40 (s, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 67

25 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-fluorobencilo (3,3 g, 17,54 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,8 g de 5-(4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

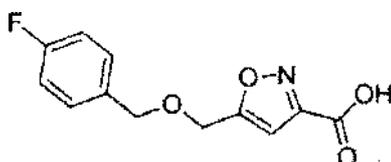


30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,34-7,29 (2H, m), 7,08-7,02 (2H, m), 6,68 (1H, s), 4,65 (2H, s), 4,57 (2H, s), 4,45 (2H, c), 1,42 (3H, t)

## Ejemplo de Producción de Referencia 68

35 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,6 g, 6,94 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 1,8 g de ácido 5-(4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

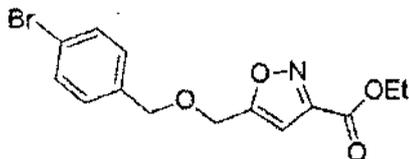
40



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,55 (t, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 69

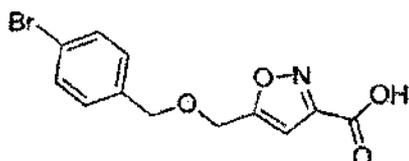
5 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-bromobencilo (5,22 g, 21,03 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,8 g de 5-(4-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



10 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,48 (d, 2H), 7,23 (t, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,43 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

15 Ejemplo de Producción de Referencia 70

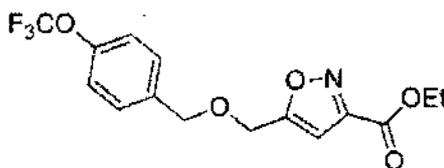
20 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,4 g, 7,05 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 2,0 g de ácido 5-(4-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,35 (dd, 2H), 7,31 (dd, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,55 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 71

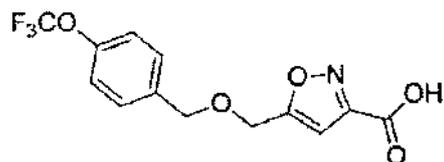
30 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-trifluorometoxibencilo (4,1 g, 16,37 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 2,4 g de 5-(4-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,38 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,43 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 72

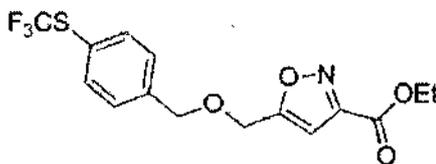
40 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,8 g, 8,11 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 2,4 g de ácido 5-(4-trifluorometoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,87 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,61 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 73

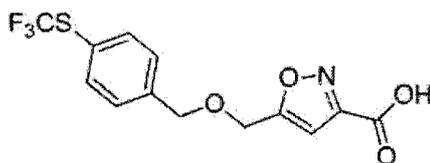
Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-trifluorometiltiobencilo (3,96 g, 14,61 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,4 g de 5-(4-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,65 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 74

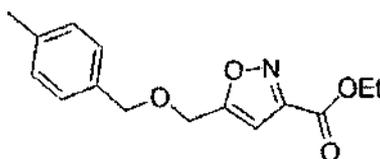
Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-trifluorometiltiobencil)oximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,7 g, 4,70 mmol), en lugar de 5-(2-clorobencil)oximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 1,2 g de ácido 5-(4-trifluorometiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 75

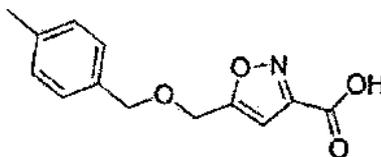
Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-metilbencilo (5,16 g, 28,04 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 3,3 g de 5-(4-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,32 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,43 (c, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 76

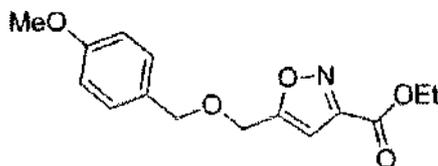
Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 14,54 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 2,8 g de ácido 5-(4-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,29 (s, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 77

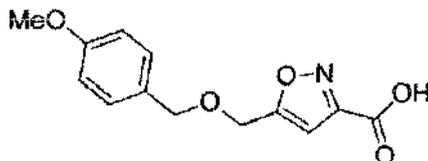
Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-metoxibencilo (4,1 g, 20,46 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 2,5 g de 5-(4-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,40 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 78

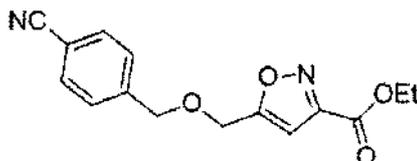
15 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,5 g, 8,59 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 2,0 g de ácido 5-(4-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,28 (d, 2H), 6,96-6,88 (dd, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,76 (s, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 79

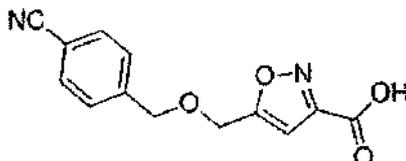
25 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-cianobencilo (4 g, 23,40 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 2,8 g de 5-(4-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,67 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,44 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 80

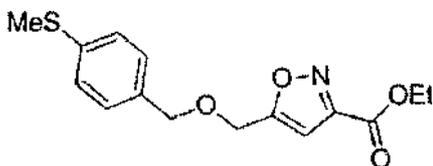
40 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,8 g, 9,79 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo, e hidróxido de litio (411 mg, 9,79 mmol) en lugar de hidróxido potásico en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 2,1 g de ácido 5-(4-cianobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,68 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 81

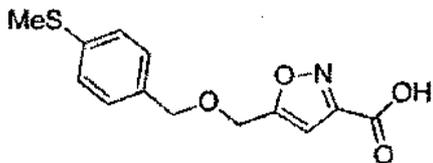
Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-metiltiobencilo (2,5 g, 11,69 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 1,3 g de 5-(4-metiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,30-7,23 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,39 (c, 2H), 2,51-2,46 (m, 3H), 1,32 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 82

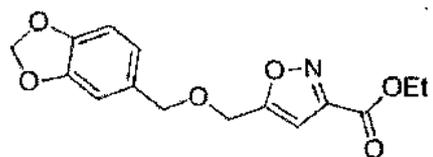
15 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-metiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 4,88 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 1,2 g de ácido 5-(4-metiltiobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,30-7,23 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,49-2,46 (m, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 83

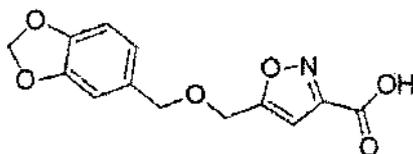
25 Se realizó una reacción de la misma manera usando 4-bromometil-1,3-benzodioxol (8 g, 37,2 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 4,0 g de 4-[5-(1,3-benzodioxolanil)metoximetil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 6,84 (s, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (c, 2H), 1,42 (t, 3H).

## Ejemplo de Producción de Referencia 84

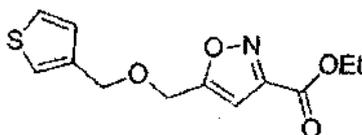
35 Se realizó una reacción de la misma manera usando 4-[5-(1,3-benzodioxolanil)metoximetil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (4 g, 14,4 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 3,0 g de ácido 5-[5-(1,3-benzodioxolanil)metoximetil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 6,81 (m, 4H), 6,08 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,46 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 85

Se añadió hidruro sódico al 60 % (1,05 g, 26,31 mmol) a N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (20 ml) de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 17,54 mmol) durante 10 minutos, y después la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió una solución en N,N-dimetilformamida seca (3 ml) de 3-(bromometil) tiofeno (3,1 g, 17,54 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas, y después se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,65 g de 5-(tiofen-3-ilmetil)oximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

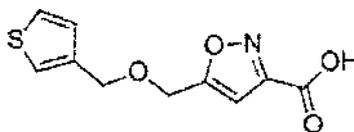


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,34-7,32 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,64-4,62 (m, 4H), 4,44 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 86

Se añadió 5-(tiofen-3-ilmetil)oximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 13,55 mmol) a etanol (50 ml), y se le añadió hidróxido sódico 2 N (30 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas.

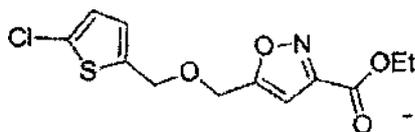
A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido se secó a presión reducida para obtener 1,6 g de ácido 5-(tiofen-3-ilmetil)oximetilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,56 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 87

Se añadió hidruro sódico al 60 % (1,40 g, 35,08 mmol) a N,N-dimetilformamida deshidratada (20 ml) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 23,39 mmol) durante 10 minutos, y después la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) de 2-bromometil-5-clorotiofeno (3,9 g, 23,39 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,6 g de 5-(5-clorotiofen-2-ilmetil)oximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



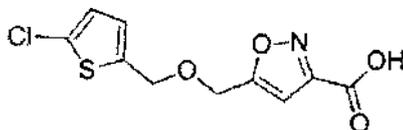
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 6,80 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,65 (s, 4H), 4,43 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 88

Se añadió 5-(5-clorotiofen-2-ilmetil)oximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 9,96 mmol) a etanol (30 ml), y se le añadió adicionalmente hidróxido sódico 2 N (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y

después se concentró a presión reducida.

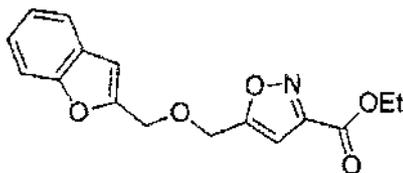
Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener 2,5 g de ácido 5-(5-clorotiofen-2-ilmetil)oximetilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,70-4,68 (m, 4H)

Ejemplo de Producción de Referencia 89

Se añadió hidruro sódico al 60 % (0,44 g, 11,4 mmol) a N,N-dimetilformamida deshidratada (4 ml) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (5 ml) de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,3 g, 7,60 mmol), y después la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (5 ml) de 2-bromometilbenzofurano (1,56 g, 7,60 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,40 g de 5-(benzofuran-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

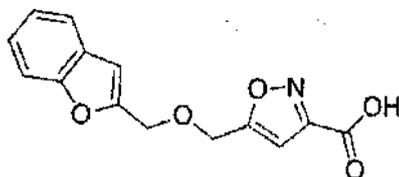


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (c, 2H), 1,4 (t, 3H).

Ejemplo de Producción de Referencia 90

Se añadió 5-(benzofuran-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,66 g, 1.99 mmol) a etanol (6 ml), y se le añadió adicionalmente hidróxido sódico 2 N (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se concentró a presión reducida.

Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener 0,35 g de ácido 5-(benzofuran-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



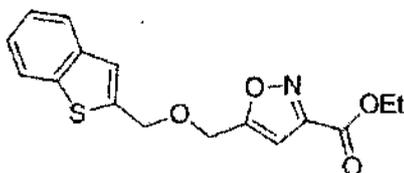
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,71 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 91

Se añadió hidruro sódico al 60 % (1,04 g, 26,3 mmol) a N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 17,54 mmol), y después la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (5 ml) de 2-bromometilbenzotiofeno (4,0 g, 17,54 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces

con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,0 g de 5-(benzotiofen-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

5



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,82 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,40 (s, 3H)

10

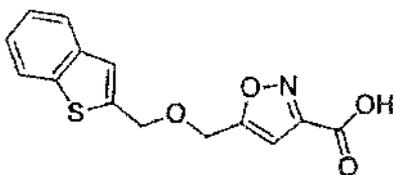
Ejemplo de Producción de Referencia 92

Se añadió 5-(benzotiofen-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,1 mmol) a etanol (10 ml) y se le añadió adicionalmente hidróxido sódico 2 N (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se concentró a presión reducida.

15

Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener 0,35 g de ácido 5-(benzotiofen-2-ilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

20



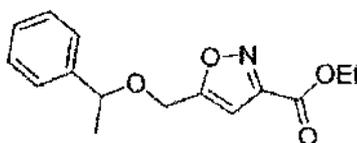
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,76 (s, 2H)

25

Ejemplo de Producción de Referencia 93

Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol), (1-feniletil)propargil éter (1,6 g, 10 mmol) y 1, 4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,22 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas, se añadió nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol) a la mezcla, y la mezcla se calentó adicionalmente y se sometió a reflujo durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,86 g de 5-(1-feniletóximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



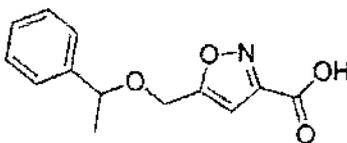
35

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,40 (3H, t), 1,47 (3H, d), 4,42-4,55 (4H, m), 4,52 (1H, c), 6,63 (1H, s), 7,33-7,37 (5H, m)

40

Se añadió 5-(1-feniletóximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,86 g, 3,12 mmol) a etanol (10 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (1,40 g, 25 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,50 g de ácido 5-(1-feniletóximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

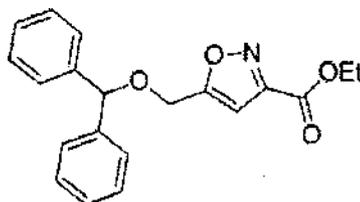
45



El ácido carboxílico resultante se usó en el Ejemplo de Producción 123 sin purificación.

5 Ejemplo de Producción de Referencia 95

Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol), 1,1-difenilmetilpropargil éter (1,6 g, 10 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,22 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas, después se añadió nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol), y la mezcla se calentó adicionalmente y se sometió a reflujo durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,86 g de 5-(1,1-difenilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

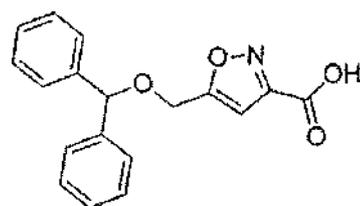


15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,41 (3H, t), 4,41-4,55 (2H, c), 4,64 (2H, s), 5,47 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,25-7,34 (10H, m)

20 Ejemplo de Producción de Referencia 96

Se añadió 5-(1,1-difenilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,75 g, 5,2 mmol) a etanol (50 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (1,46 g, 26 mmol) y agua (10 ml).

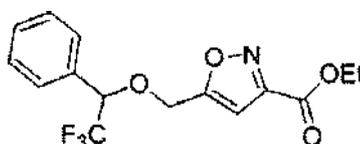
25 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,36 g de ácido 5-5-(1,1-difenilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



30 El ácido carboxílico resultante se usó en el Ejemplo de Producción 124 sin purificación.

35 Ejemplo de Producción de Referencia 97

35 Se añadieron nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol), (2,2,2-trifluoro-1-feniletil)propargil éter (2,14 g, 10 mmol) y 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano (0,22 g, 2,0 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas, se añadió nitroacetato de etilo (1,49 g, 12,5 mmol) a la mezcla, y la mezcla se calentó adicionalmente y se sometió a reflujo durante 4 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,02 g de 5-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

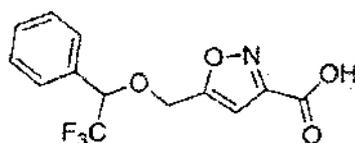


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,41 (3H, t), 4,43 (2H, c), 4,65-4,76 (3H, m), 6,70 (1H, s), 7,43 (5H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 98

5 Se añadió 5-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,02 g, 3,09 mmol) a etanol (15 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,35 g, 6,2 mmol) y agua (3 ml).

10 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,98 g de ácido 5-(2,2,2-trifluoro-1-feniletoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



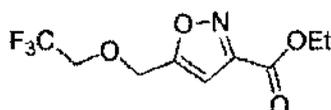
15

El ácido carboxílico resultante se usó en el Ejemplo de Producción 125 sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 99

20 Se mezclaron 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,71 g, 10,0 mmol), 2,2,2-trifluoroetilmetanosulfonato (5,34 g, 30 mmol), N,N-dimetilformamida (30 ml) e hidruro sódico al 60 % (0,48 g, 12,0 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo.

25 La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,02 g de 5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



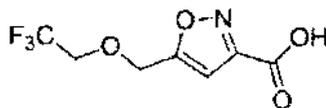
30

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,41 (3H, t), 3,91 (2H, c), 4,43 (2H, c), 4,80 (2H, s), 6,73 (1H, s)

Ejemplo de Producción de Referencia 100

35 Se añadió 5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,02 g, 3,09 mmol) a etanol (15 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,35 g, 6,2 mmol) y agua (3 ml).

40 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,98 g de ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



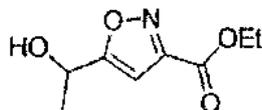
45

El ácido carboxílico resultante se usó en el Ejemplo de Producción 126 sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 101

50 Se añadieron nitroacetato de etilo (14,8 g, 125 mmol), se añadieron 3-butin-2-ol (7,0 g, 100 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (2,24 g, 20 mmol) a etanol (50 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una

cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 7,25 g de 5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

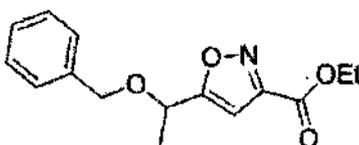


5

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,40 (3H, t), 1,61 (3H, d), 4,42 (2H, c), 5,05 (1H, c), 6,61 (1H, s)

Ejemplo de Producción de Referencia 102

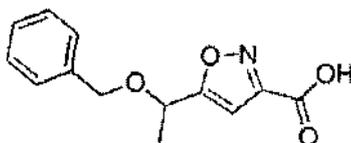
- 10 Se mezclaron 5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,85 g, 10,0 mmol), bromuro de bencilo (3,42 g, 12,0 mmol), N,N-dimetilformamida (20 ml) e hidruro sódico al 60 % (0,49 g, 12,0 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después se añadió a ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,29 g de 5-[1-(benciloxi)etil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



- 20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,55-1,61 (6H, t), 4,41-4,60 (4H, m), 4,69-4,74 (1H, m), 6,64 (1H, s), 7,32-7,38 (5H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 103

- 25 Se añadió 5-[1-(benciloxi)etil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,29 g, 4,7 mmol) a etanol (20 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,79 g, 14,1 mmol) y agua (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,00 g de ácido 5-[1-(benciloxi)etil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

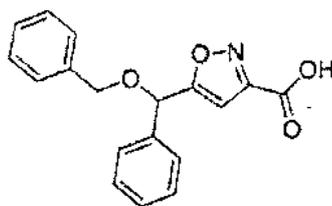


- 35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS  $\delta$  (ppm)): 1,58 (3H, d), 3,38-3,62 (2H, dd), 4,75 (1H, c), 6,68 (1H, s), 7,32-7,34 (5H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 104

- 40 Se mezclaron 5-(1-hidroxietil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,24 g, 5,0 mmol), bromuro de bencilo (1,03 g, 6,0 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml) e hidruro sódico al 60 % (0,24 g, 6,0 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después se añadió a ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a etanol (10 ml), y se le añadieron hidróxido potásico (0,49 g, 8,80 mmol) y agua (2 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,44 g de ácido 5-[1-(benciloxi)-1-fenilmetil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

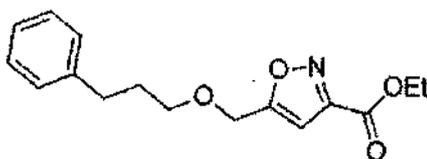
50



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 4,57 (2H, dd), 4,70 (1H, s), 6,60 (1H, s), 7,33-7,40 (5H, m)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 105

Se añadió hidruro sódico al 60 % (1,04 g, 26,0 mmol) a N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 17,54 mmol), y después la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (5 ml) de 1-bromo-3-fenilpropano (3,5 g, 17,54 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,9 g de 5-(3-fenilpropoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

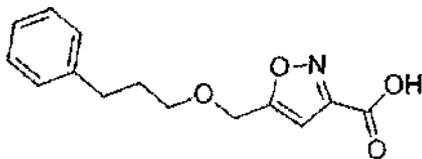


20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,30-7,25 (m, 2H), 7,20-7,15 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,40 (c, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,42 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 106

25 Se añadió 5-(3-fenilpropoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,5 g, 8,7 mmol) a etanol (20 ml) y se le añadió adicionalmente hidróxido sódico 2 N (15 ml).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener 1,80 g de ácido 5-(3-fenilpropoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

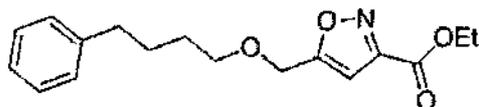


35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,28-7,13 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 107

40 Se añadió hidruro sódico al 60 % (1,04 g, 26,0 mmol) a N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 17,54 mmol), y después la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (5 ml) de 1-bromo-4-fenilbutano (3,73 g, 17,54 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,65 g de 5-(4-fenilbutoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

50



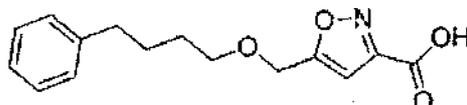
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,27 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,46 (t, 3H)

5

Ejemplo de Producción de Referencia 108

Se añadió 5-(4-fenilbutoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,5 g, 8,7 mmol) a etanol (20 ml) y se le añadió adicionalmente hidróxido sodico 2 N (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener 1,80 g de ácido 5-(4-fenilbutoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

10



15

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,29-7,21 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,50-3,31 (t, 2H), 2,58-2,48 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 4H)

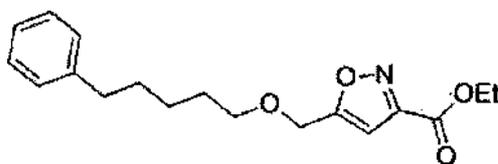
Ejemplo de Producción de Referencia 109

20

Se añadió hidruro sodico al 60 % (1,04 g, 26,0 mmol) a N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) enfriada a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, y se le añadió gota a gota una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (10 ml) de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 17,54 mmol), y después la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió una solución en N,N-dimetilformamida deshidratada (5 ml) de 1-bromo-5-fenilpentano (3,90 g, 17,54 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sodico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,65 g de 5-(5-fenilpentiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

25

30



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,29 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,42 (t, 5H)

35

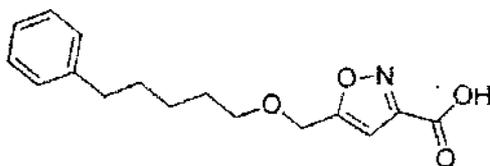
Ejemplo de Producción de Referencia 110

Se añadió 5-(5-fenilpropoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,2 g, 6,9 mmol) a etanol:agua = 2: 1 (26 ml) y se le añadió adicionalmente hidróxido sodico 2 N (14 ml).

40

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener 1,50 g de ácido 5-(5-fenilpentiloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

45

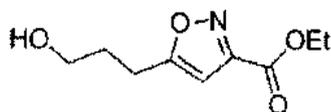


RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s, 1H), 7,28-7,23 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 3H), 6,8 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,48-3,43 (t, 2H), 2,57-2,49 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 4H), 1,35-1,25 (m, 2H)

50

## Ejemplo de Producción de Referencia 111

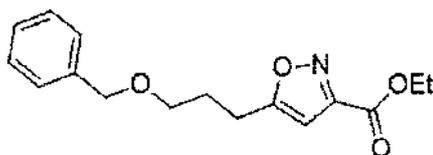
Se añadieron nitroacetato de etilo (9,56 g, 80 mmol), 4-pentin-1-ol (6,73 g, 80 mmol) y 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano (1,79 g, 16,0 mmol) a etanol (40 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 48 horas y se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 8,61 g de 5-(3-hidroxiopropil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, t), 1,97-2,03 (2H, m), 2,93 (2H, t), 3,71-3,72 (2H, m), 4,41 (2H, c), 6,43 (1H, s)

## Ejemplo de Producción de Referencia 112

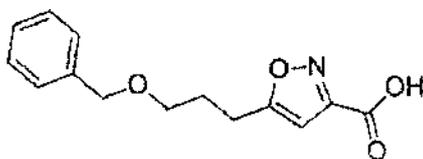
15 Se mezclaron 5-(3-hidroxiopropil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,99 g, 10,0 mmol), bromuro de bencilo (1,71 g, 10,0 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml) e hidruro sódico al 60 % (0,40 g, 10,0 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después se añadió a ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo dos veces, con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,91 g de 5-[3-(benciloxi)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, t), 1,98-2,03 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,49 (2H, t), 4,39 (2H, c), 4,48 (2H, s), 6,37 (1H, s), 7,27-7,36 (5H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 113

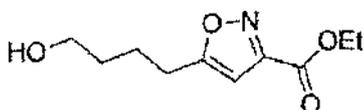
30 Se añadió 5-[3-(benciloxi)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,91 g, 3,1 mmol) a etanol (10 ml) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,53 g, 9,5 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,65 g de ácido 5-[3-(benciloxi)propil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 2,00-2,04 (2H, m), 2,95 (2H, t), 3,52 (2H, t), 4,50 (2H, s), 6,41 (1H, s), 7,27-7,36 (5H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 114

45 Se añadieron nitroacetato de etilo (9,56 g, 80 mmol), 5-hexin-1-ol (7,85 g, 80 mmol) y 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano (1,79 g, 16,0 mmol) a etanol (40 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 48 horas y se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 8,61 g de 5-(4-hidroxibutil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

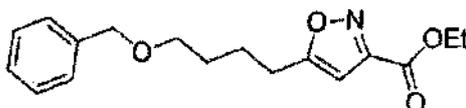


50

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,42 (3H, t), 1,61-1,69 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,86 (2H, t), 3,70 (2H, t), 4,43 (2H, c), 6,44 (1H, s)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 115

Se mezclaron 5-(4-hidroxibutil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,13 g, 10,0 mmol), bromuro de bencilo (1,71 g, 10,0 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml) e hidruro sódico al 60 % (0,40 g, 10,0 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después se añadió a ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 0,78 g de 5-[4-(benciloxi)butil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

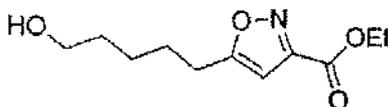


15

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,40 (3H, t), 1,66-1,69 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,78-2,83 (2H, m), 3,47 (2H, t), 4,41 (2H, c), 4,48 (2H, s), 6,40 (1H, s), 7,26-7,37 (5H, m)

20 Ejemplo de Producción de Referencia 116

Se añadió 5-[4-(benciloxi)butil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,78 g, 2,6 mmol) a etanol (10 ml) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,58 g, 10,4 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,42 g de ácido 5-[4-(benciloxi)butil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



30

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,68-1,70 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,83 (2H, t), 3,50 (2 H, t), 4,50 (2H, s), 6,44 (1H, s), 7,26-7,37 (5H, m)

35 Ejemplo de Producción de Referencia 117

Se añadieron nitroacetato de etilo (7,89g, 66 mmol), 6-heptin-1-ol (5,95 g, 53 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (1,19 g, 10,6 mmol) a etanol (40 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,59 g de 5-(5-hidroxipentil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

40



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,40 (3H, t), 1,42-1,47 (2H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,81 (2H, t), 3,62 (2H, c), 4,41 (2H, c), 6,40 (1H, s)

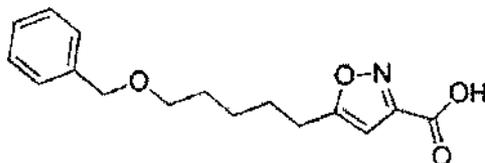
45

Ejemplo de Producción de Referencia 118

Se mezclaron 5-(5-hidroxipentil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,14 g, 5,0 mmol), bromuro de bencilo (0,86 g, 5,0 mmol), N,N-dimetilformamida (5 ml) e hidruro sódico al 60 % (0,2 g, 5,0 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después se añadió a ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a etanol (20 ml), y se le añadieron hidróxido potásico (1,12 g, 20 mmol) y agua (4 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se

55

lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,34 g de un producto en bruto de ácido 5-[5-(benciloxi)pentil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



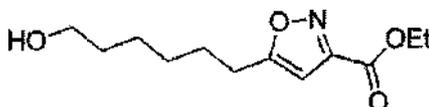
5

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,42-1,46 (2H, m), 1,62-1,65 (2H, m), 1,70-1,74 (2H, m), 2,76-2,81 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 4,48 (2H, s), 6,39 (1H, s), 7,31-7,37 (5H, m)

#### 10 Ejemplo de Producción de Referencia 119

Se añadieron nitroacetato de etilo (8,60 g, 72,3 mmol), 7-octin-1-ol (7,63 g, 57,8 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (1,30 g, 11,6 mmol) a etanol (25 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 48 horas y se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 9,67 g de 5-(6-hidroxihexil)isoxazol-3-carboxilato representado por la siguiente fórmula.

15



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,37-1,41 (7H, t), 1,54-1,59 (2H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 2,79 (2H, t), 3,61 (2H, t), 4,41 (2H, c), 6,39 (1H, s)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 120

25 Se mezclaron 5-(6-hidroxihexil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,14 g, 5,0 mmol), bromuro de bencilo (0,86 g, 5,0 mmol), N,N-dimetilformamida (5 ml) e hidruro sódico al 60 % (0,2 g, 5,0 mmol) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas, después se añadió a ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a etanol (20 ml), y se le añadieron hidróxido potásico (1,12 g, 20mmol) y agua (4 ml), después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,23 g de un producto en bruto que contenía ácido 5-[6-(benciloxi)hexil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

30

35



El producto en bruto se usó en el Ejemplo de Producción 140 sin purificación.

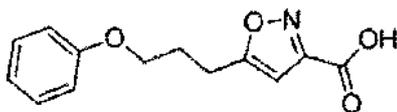
40

#### Ejemplo de Producción de Referencia 121

Se añadieron 5-(3-hidroxiopropil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,99 g, 10,0 mmol), trifetilfosfina (5,38 g, 20,0 mmol) y fenol (1,88 g, 20,0 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (50 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de dietilo (2,2 M, 10 ml, 22,0 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió terc-butil metil éter a la mezcla de reacción y el sólido se filtró y se retiró. El filtrado se concentró a presión reducida, después se añadió etanol (20 ml) al residuo y se le añadieron hidróxido potásico (1,12 g, 20 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua al concentrado y la mezcla se lavó con terc-butil metil éter. Después, se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,49 g de ácido 5-(3-fenoxipropil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

45

50



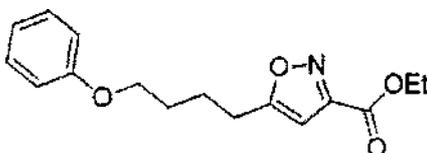
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 2,18-2,25 (2H, m), 3,05 (2H, t), 4,01 (2H, t), 6,49 (1H, s), 6,81-6,97 (3H, m), 7,21-7,30 (2H, m)

5

Ejemplo de Producción de Referencia 122

Se añadieron 5-(4-hidroxibutil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,48 g, 6,9 mmol), trifenilfosfina (3,74 g, 13,9 mmol) y fenol (1,31 g, 13,9 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (69 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de dietilo (2,2 M, 6,4 ml, 13,9 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,72 g de 5-(4-fenoxibutil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

15



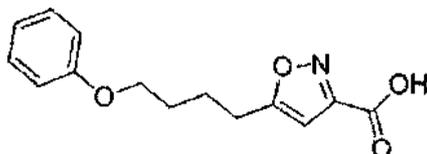
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, t), 1,83-1,95 (4H, m), 2,89 (2H, t), 3,98 (2H, t), 4,41 (2H, c), 6,44 (1H, s), 6,81-6,95 (3H, m), 7,21-7,29 (2H, m).

20

Ejemplo de Producción de Referencia 123

Se añadió 5-(4-fenoxibutil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,72 g, 5,94 mmol) a etanol (10 ml) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,67 g, 11,9 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto que contenía 3,64 g de ácido 5-(4-fenoxibutil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

25



30

El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 124

35

Se añadieron 5-(5-hidroxipentil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,14 g, 5,0 mmol), trifenilfosfina (2,69 g, 10,0 mmol) y fenol (1,31 g, 13,9 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (69 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de dietilo (2,2 M, 6,4 ml, 13,9 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,19 g de 5-(5-fenoxipentil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

40



45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, m), 1,55-1,58 (2H, m), 1,77-1,85 (4H, m), 2,83 (2H, t), 3,93 (2H, t), 4,41 (2H, c), 6,41 (1H, s), 6,81-6,92 (3H, m), 7,21-7,29 (2H, m).

## Ejemplo de Producción de Referencia 125

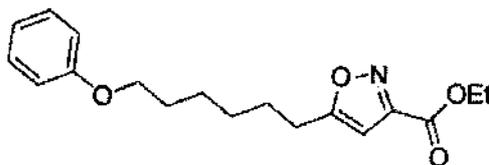
Se añadió etanol (10 ml) a 5-(5-fenoxipentil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,19 g, 3,92 mmol) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,67 g, 11,9 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,70 g de ácido 5-(5-fenoxipentil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,54-1,60 (2H, m), 1,77-1,84 (4H, m), 2,86 (2H, t), 3,96 (2H, t), 6,47 (1H, s), 6,81-6,92 (3H, m), 7,21-7,29 (2H, m)

## 15 Ejemplo de Producción de Referencia 126

Se añadieron 5-(6-hidroxihexil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,21 g, 5,0 mmol), trifetilfosfina (2,69 g, 10,0 mmol) y fenol (1,31 g, 13,9 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (69 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota una solución en tetrahidrofurano de azodicarboxilato de dietilo (2,2 M, 6,4 ml, 13,9 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,41 g de 5-(6-fenoxihexil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,40-1,52 (7H, m), 1,71-1,79 (4H, m), 2,80 (2H, t), 3,94 (2H, t), 4,41 (2H, c), 6,40 (1H, s), 6,81-6,93 (3H, m), 7,21-7,28 (2H, m)

## 30 Ejemplo de Producción de Referencia 127

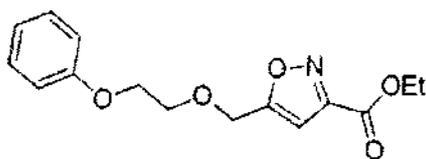
Se añadió etanol (10 ml) a 5-(6-fenoxihexil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,41 g, 4,64 mmol) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (1,29 g, 23 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,32 g de ácido 5-(6-fenoxihexil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,42-1,53 (4H, m), 1,72-1,80 (4H, m), 2,81 (2H, t), 3,94 (2H, t), 6,45 (1H, s), 6,83-6,92 (3H, m), 7,23-7,28 (2H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 128

Se añadieron nitroacetato de etilo (2,11 g, 17,7 mmol), Se añadieron (2-fenoxietil)propargil éter (1,96 g, 10 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,56 g, 5 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (3 ml). La mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 24 horas y se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,56 g de 5-(2-fenoxietoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, t), 3,91 (2H, t), 4,15 (2H, t), 4,42 (2H, c), 4,77 (2H, s), 6,71 (1H, s), 6,89 (2H, d), 6,95 (1H, t), 7,24-7,29 (2H, m)

5

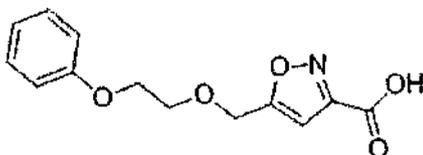
Ejemplo de Producción de Referencia 129

Se añadió 5-(2-fenoxietoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,56 g, 2,6 mmol) a etanol (10 ml) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,58 g, 10,4 mmol) y agua (2 ml).

10

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,40 g de ácido 5-(2-feniletoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

15



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 3,91 (2H, t), 4,16 (2H, t), 4,79 (2H, s), 6,76 (1H, s), 6,89 (2H, d), 6,95 (1H, t), 7,24-7,30 (2H, m)

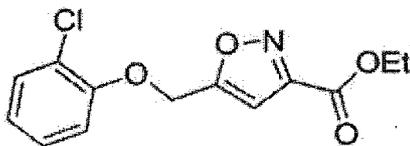
20

Ejemplo de Producción de Referencia 130

Una solución obtenida añadiendo 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (7 g, 40,89 mmol) y 2-clorofenol (4,59 ml, 44,98 mmol) a tetrahidrofurano deshidratado (70 ml) se enfrió a 0 °C. Se le añadieron trifetilfosfina (11,47 ml, 81,78 mmol), trietilamina (11,47 ml, 81,78 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (12,33 g, 61,33 mmol), en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, después se vertió en agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 5,5 g de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

25

30



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,40 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,50 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

35

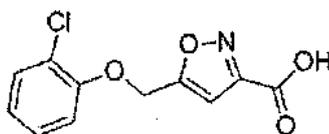
Ejemplo de Producción de Referencia 131

Se añadió 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (5,5 g, 19,57 mmol) a etanol (55 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido de litio (2,46 g, 58,7 mmol) y agua (27,5 ml).

40

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se secó a presión reducida para obtener 3,8 g de ácido 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

45



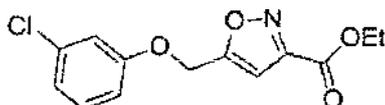
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,1 (s a, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,45 (s, 2H)

5

## Ejemplo de Producción de Referencia 132

Se realizó una reacción de la misma manera usando 3-clorofenol (4,59 ml, 44,98 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 5,5 g de 5-(3-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

10



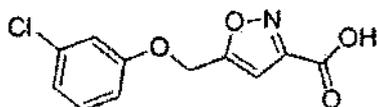
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,23 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

15

## Ejemplo de Producción de Referencia 133

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (5,5 g, 19,57 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 4,3 g de ácido 5-(3-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

20



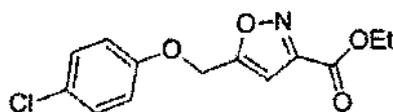
25

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,2 (s a, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 5,36 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 134

Se realizó una reacción de la misma manera usando 4-clorofenol (4,59 ml, 44,98 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 2 g de 5-(4-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



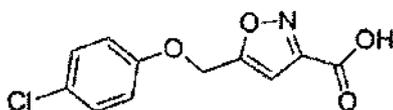
35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,27 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 135

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2 g, 7,11 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 1,6 g de ácido 5-(4-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

40

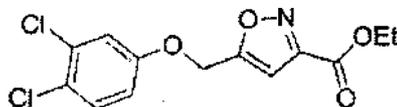


45

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,2 (s a, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,35 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 136

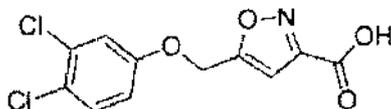
Se realizó una reacción de la misma manera usando 3,4-diclorofenol (7,3 g, 44,98 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 5,0 g de 5-(3,4-diclorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,37 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,50 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 137

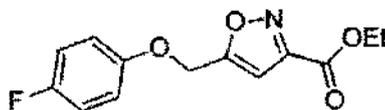
Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3,4-diclorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (5,0 g, 15,8 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 3,5 g de ácido 5-(3,4-diclorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,2 (s a, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,1 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,40 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 138

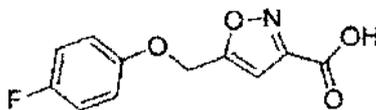
Se realizó una reacción de la misma manera usando 4-fluorofenol (5,0 g, 44,98 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 2,7 g de 5-(4-fluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 6,98 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 139.

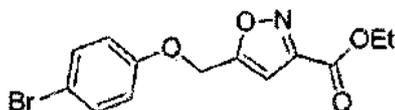
Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-fluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (5,3 g, 20 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 1,7 g de ácido 5-(4-fluorofenoxi)metilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,2 (s a, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,32 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 140

Se realizó una reacción de la misma manera usando 4-bromofenol (7 g, 40,89 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 7,0 g de 5-(4-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

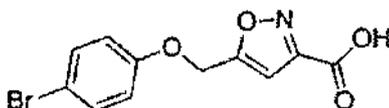


50

Se usó 5-(4-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en la producción de ácido 5-(4-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 141

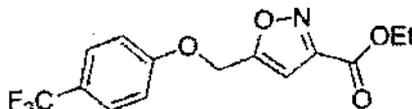
5 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (7 g, 21,47 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 3,0 g de ácido 5-(4-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,1 (s a, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,50 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 142

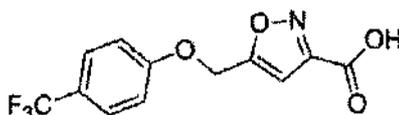
15 Se realizó una reacción de la misma manera usando 4-trifluorometilfenol (3,12 g, 19,29 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 2,4 g de 5-(4-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,58 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,44 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 143

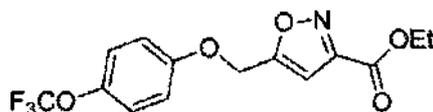
25 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (3,2 g, 10,15 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 2,6 g de ácido 5-(4-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,46 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 144

35 Se realizó una reacción de la misma manera usando 4-trifluorometoxifenol (0,837 ml, 6,43 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 600 mg de 5-(4-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

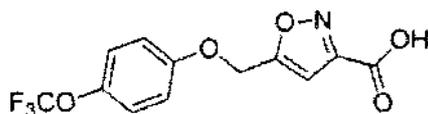


40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,16 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 145

45 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (600 mg, 1,812 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 500 mg de ácido 5-(4-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

50

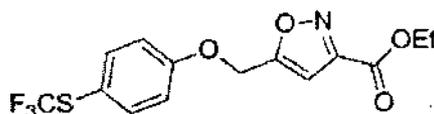


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,1 (s a, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,38 (s, 2H)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 146

Se realizó una reacción de la misma manera usando 4-(trifluorometilitio)fenol (1,24 g, 6,427 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 1,0 g de 5-(4-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

10

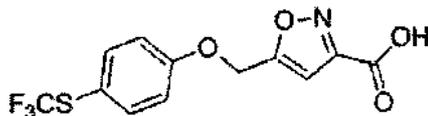


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,16 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

15 Ejemplo de Producción de Referencia 147

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(4-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,5 g, 12,9 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 3,0 g de ácido 5-(4-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

20



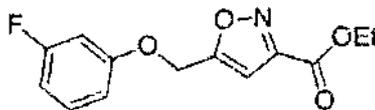
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,10 (s a, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,43 (s, 2H)

25

Ejemplo de Producción de Referencia 148

Se realizó una reacción de la misma manera usando 3-fluorofenol (4,32 g, 38,5 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 4,1 g de 5-(3-fluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



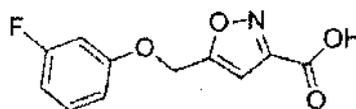
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 6,76 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,41 (t, 3H).

35

Ejemplo de Producción de Referencia 149

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-fluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,5 g, 17,30 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 3,2 g de ácido 5-(3-fluorofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

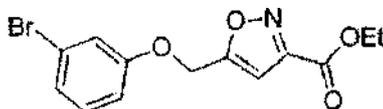
40



45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,34 (c, 1H), 6,93 (m, 4H), 5,37 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 150

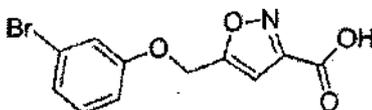
Se realizó una reacción de la misma manera usando 3-bromofenol (6,6 g, 38,58 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 3,6 g de 5-(3-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,16 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,48-4,42 (c, 2H), 1,44-1,40 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 151

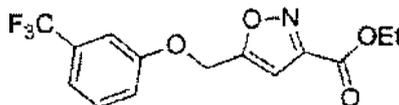
Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,2 g, 12,88 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 3,4 g de ácido 5-(3-bromofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,38 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 152

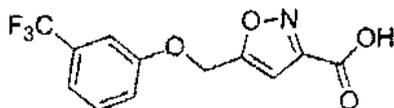
Se realizó una reacción de la misma manera usando 3-trifluorometilfenol (2,65 g, 16,3 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 2,2 g de 5-(3-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,50-7,40 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,26-7,1 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,40 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 153

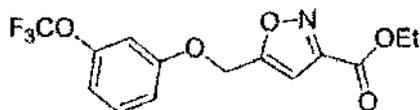
Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,7 g, 8,57 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 1,9 g de ácido 5-(3-trifluorometilfenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,46-7,28 (m, 3H), 7,0 (s, 1H), 5,50 (s, 2H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 154

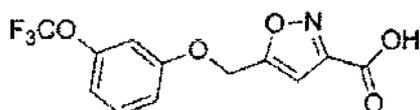
Se realizó una reacción de la misma manera usando 3-trifluorometoxifenol (3,42 g, 19,29 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 3,0 g de 5-(3-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,32 (t, 1H), 6,89 (t, 2H), 6,81 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 155

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (4,0 g, 12,08 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 3,2 g de ácido 5-(3-trifluorometoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



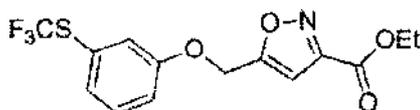
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 5,41 (s, 2H)

15

Ejemplo de Producción de Referencia 156

Se realizó una reacción de la misma manera usando 3-(trifluorometiltio)fenol (1,49 g, 7,68 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 1,8 g de 5-(3-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

20



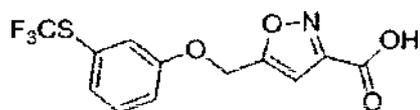
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 7,38 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 1,42 (t, 3H)

25

Ejemplo de Producción de Referencia 157

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,7 g, 4,91 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 1,2 g de ácido 5-(3-trifluorometiltiofenoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

30



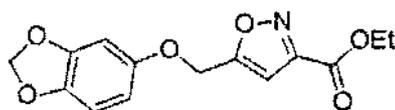
35

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 14,2 (s a, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,43 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 158

Se realizó una reacción de la misma manera usando sesamol (6,21 g, 45,02 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 4,3 g de 5-[5-(1,3-benzodioxolanil)oximetil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

40



45

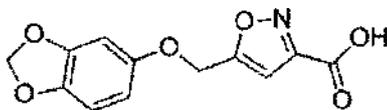
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 6,73-6,69 (m, 2H), 6,53-6,52 (d, 1H), 6,37-6,35 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,47-4,41 (c, 2H), 1,43-1,39 (c, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 159

Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-[5-(1,3-benzodioxolanil)oximetil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (5 g, 17,18 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil) isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción

50

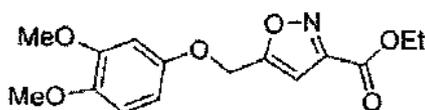
de Referencia 131 para obtener 2,2 g de ácido 5-[5-(1,3-benzodioxolanil) oximetil] isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,0 (s a, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84-6,81 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 5,97 (s, 2H), 5,28 (s, 2H)

Ejemplo de Producción de Referencia 160

10 Se realizó una reacción de la misma manera usando 3,4-dimetoxifenol (1,3 g, 8,54 mmol), en lugar de 2-clorofenol en el Ejemplo de Producción de Referencia 130 para obtener 1,9 g de 5-(3,4-dimetoxifenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 6,85-6,70 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,45 (c, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,42 (t, 3H)

20 Ejemplo de Producción de Referencia 161

25 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(3,4-dimetoxifenoxi)metilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,9 g, 6,18 mmol), en lugar de 5-(2-clorofenoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 131 para obtener 1,6 g de ácido 5-(3,4-dimetoxifenoxi)metilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

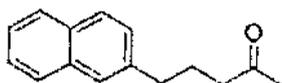


30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 14,1 (s a, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,40 (s, 3H)

Ejemplo de Producción de Referencia 162

35 Se añadieron 2-bromonaftaleno (4,14 g, 20,0 mmol), 4-penten-2-ol (2,60 g, 30,0 mmol), acetato de paladio (2,00 g, 9,0 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (11,1 g, 40,0 mmol), cloruro de litio (0,85 g, 20,0 mmol) y dihidrato de acetato de litio (5,20 g, 50,0 mmol) a N,N-dimetilformamida (40 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 72 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a ácido clorhídrico 1 N, después el sólido se filtró con celite y se retiró, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener

40 3,47 g de 5-(2-naftil)pentan-2-ona representada por la siguiente fórmula.

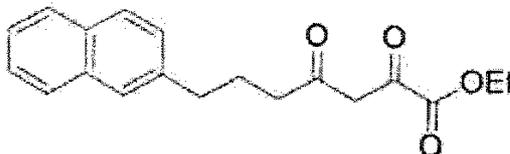


45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)), 1,98 (2H, dt), 2,06 (3H, s), 2,44 (2H, t), 2,76 (2H, t), 7,29 (1H, dd), 7,40-7,44 (3H, m), 7,58 (1H, s), 7,74-7,79 (3H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 163

50 Se disolvieron 5-(2-naftil)pentan-2-ona (3,47 g, 16,3 mmol) y oxalato de dietilo (2,40 g, 16,3 mmol) en etanol (33 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 5,58 g, 16,3 mmol) a la solución enfriada durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada,

se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 4,48 g de 7-(2-naftil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.



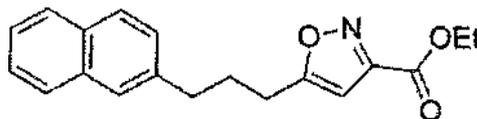
5

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,35 (3H, t), 2,08 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,83 (2H, t), 4,37 (2H, c), 6,32 (1H, s), 7,30 (1H, dd), 7,40-7,47 (3H, m), 7,60 (1H, s), 7,75-7,781 (3H, m)

#### 10 Ejemplo de Producción de Referencia 164

Se disolvió 7-(2-naftil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo (4,48 g, 15,0 mmol) en etanol (30 ml) y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,15 g, 16,5 mmol), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 6 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3,14 g de 5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

20

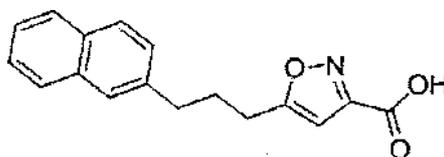


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,42 (3H, t), 2,15 (2H, dt), 2,83-2,88 (4H, m), 4,43 (2H, c), 6,43 (1H, s), 7,33 (1H, dd), 7,42-7,49 (3H, m), 7,62 (1H, s), 7,78-7,83 (3H, m)

#### 25 Ejemplo de Producción de Referencia 165

Se disolvió 5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (3,14 g, 10,1 mmol) en etanol (50 ml), y se le añadieron agua (10 ml) e hidróxido potásico (2,85 g, 50,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,19 g de ácido 5-[3-(2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

35

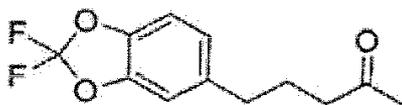


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 2,15-2,19 (2H, m), 2,84-2,87 (4H, m), 6,45 (1H, s), 7,30 (1H, dd), 7,40-7,48 (3H, m), 7,61 (1H, s), 7,76-7,81 (3H, m)

#### 40 Ejemplo de Producción de Referencia 166

Se añadieron 5-bromo-2,2-difluoro-1,3-benzodioxol (4,74 g, 20,0 mmol), 4-penten-2-ol (2,60 g, 30,0 mmol), acetato de paladio (2,00 g, 9,0 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (11,1 g, 40,0 mmol), cloruro de litio (0,85 g, 20,0 mmol) y dihidrato de acetato de etilo (5,20 g, 50,0 mmol) a N,N-dimetilformamida (40 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 72 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a ácido clorhídrico 1 N, después el sólido se filtró con celite y se retiró, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,95 g de 5-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)]pentan-2-ona representada por la siguiente fórmula.

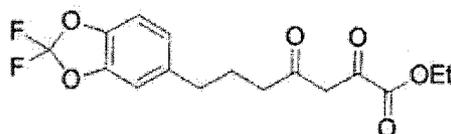
50



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,86 (2H, dt), 2,12 (3H, s), 2,42 (2H, t), 2,59 (2H, t), 6,83-6,95 (3H, m)

#### 5 Ejemplo de Producción de Referencia 167

Se disolvieron 5-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)]pentan-2-ona (2,84 g, 11,7 mmol) y oxalato de dietilo (1,88 g, 12,9 mmol) en etanol (26 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 4,39 g, 12,9 mmol) a la solución enfriada durante 30 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,84 g de 7-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)]-2,4-dioxoheptanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.

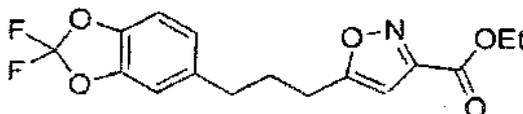


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,36 (3H, t), 1,95 (2H, dt), 2,49 (2H, t), 2,64 (2H, t), 4,33 (2H, c), 6,33 (1H, s), 6,84-6,95 (3H, m)

#### 20 Ejemplo de Producción de Referencia 168

Se disolvió 7-[5-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolanil)]-2,4-dioxoheptanoato de etilo (2,84 g, 8,3 mmol) en etanol (20 ml), y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,68 g, 9,3 mmol), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 6 horas,

en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,67 g de 5-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolan-5-il)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

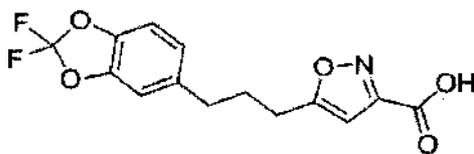


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, t), 2,02 (2H, dt), 2,67 (2H, t), 2,80 (2H, t), 4,42 (2H, c), 6,41 (1H, s), 6,84-6,97 (3H, m)

#### 40 Ejemplo de Producción de Referencia 169

Se añadió 5-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolan-5-il)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,67 g, 7,8 mmol) a etanol (20 ml) y se le añadieron agua (10 ml) e hidróxido potásico (1,32 g, 23,6 mmol).

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,10 g de ácido 5-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolan-5-il)propil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

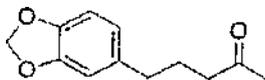


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 2,04 (2H, dt), 2,68 (2H, t), 2,83 (2H, t), 6,47 (1H, s), 6,85-6,98 (3H, m)

#### 5 Ejemplo de Producción de Referencia 170

Se añadieron 5-bromo-1,3-benzodioxol (4,02 g, 20,0 mmol), 4-penten-2-ol (2,60 g, 30,0 mmol), acetato de paladio (2,00 g, 9,0 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (11,1 g, 40,0 mmol), cloruro de litio (0,85. g, 20,0 mmol) y dihidrato de acetato de litio (5,20 g, 50,0 mmol) a N,N-dimetilformamida (40 ml), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 72 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a ácido clorhídrico 1 N, después el sólido se filtró con celite y se retiró, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,82 g de 5-(1,3-benzodioxolan-5-il)pentan-2-ona representada por la siguiente fórmula.

15

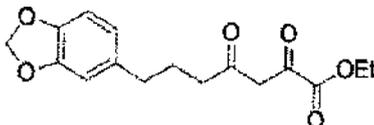


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,84 (2H, dt), 2,11 (3H, s), 2,41 (2H, t), 2,52 (2H, t), 5,91 (2H, s), 6,58-6,72 (3H, m)

#### 20 Ejemplo de Producción de Referencia 171

Se disolvieron 5-(1,3-benzodioxolan-5-il)pentan-2-ona (2,84 g, 11,7 mmol) y oxlato de dietilo (1,88 g, 12,9 mmol) en etanol (26 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 4,39 g, 12,9 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado obtenido concentrando la mezcla a presión reducida y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,84 g de 7-(1,3-benzodioxolan-5-il)-2,4-dioxoheptanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



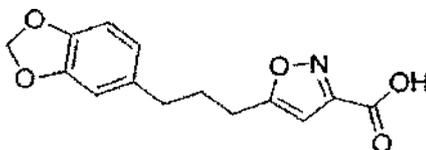
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,36 (3H, t), 1,93 (2H, dt), 2,47 (2H, t), 2,57 (2H, t), 4,33 (2H, c), 5,91 (2H, s), 6,32 (1H, s), 6,60-6,72 (3H, m)

35

#### Ejemplo de Producción de Referencia 172

Se disolvió 7-(1,3-benzodioxolan-5-il)-2,4-dioxoheptanoato de etilo (2,84 g, 8,3 mmol) en etanol (20 ml), y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,68 g, 9,3 mmol), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 6 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (20 ml), y se le añadieron agua (10 ml) e hidróxido potásico (1,32 g, 23,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,10 g de ácido 5-[3-(1,3-benzodioxolan-5-il)propil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

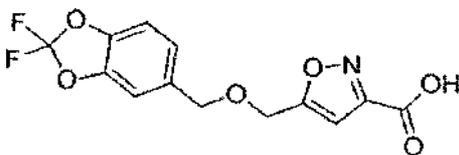
50



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 2,01 (2H, dt), 2,61 (2H, t), 2,81 (2H, t), 5,92 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,62-6,74 (3H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 173

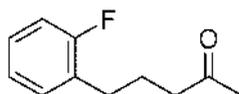
5 Se disolvieron 5-hidroxiometilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,85 g, 10,0 mmol) y 5-bromometil-2,2-difluoro-1,3-benzodioxolano (3,21 g, 12,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió hidruro sódico al 60 % (0,49 g, 12,3 mmol) a 0 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a etanol (40 ml) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (2,24 g, 40,0 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 2,07 g de ácido 5-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxolan-5-il)metoximetil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 4,57 (2H, s), 4,66 (2H, s), 6,71 (1H, s), 7,03 (2H, s), 7,09 (1H, s)

Ejemplo de Producción de Referencia 174

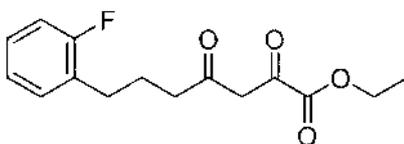
25 Se añadieron 2-fluoro-1-bromobenceno (14,02 g, 80,1 mmol), 4-penten-2-ol (10,35 g, 120,1 mmol), acetato de paladio (8,09 g, 36,05 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (44,53 g, 160,2 mmol), cloruro de litio (3,40 g, 80,1 mmol) y dihidrato de acetato de litio (20,43 g, 200,2 mmol) a N,N-dimetilformamida (160 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a ácido clorhídrico 1 N, después el sólido se filtró con celite y se retiró, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 9,10 g de 5-(2-fluorofenil)pentan-2-ona representada por la siguiente fórmula.



35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,86-1,94 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,46 (2H, t), 2,66 (2H, t), 6,98-7,08 (2H, m), 7,15-7,21 (2H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 175

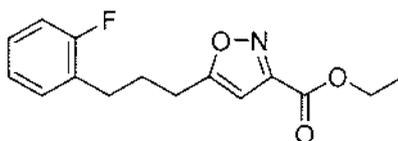
40 Se disolvieron 5-(2-fluorofenil)pentan-2-ona (9,08 g, 50,3 mmol) y oxalato de dietilo (8,2 ml, 60,4 mmol) en etanol (84 ml) y la mezcla se enfrió a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 17,1 g, 50,3 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 10,49 g de 7-(2-fluorofenil)-2,4-dioxeptanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.



50 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,36-1,40 (3H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,53 (2H, t), 2,71 (2H, t), 4,31-4,39 (2H, m), 6,36 (1H, s), 6,98-7,09 (2H, m), 7,15-7,22 (2H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 176

Se disolvió 7-(2-fluorofenil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo (10,48 g, 37,3 mmol) en etanol (124 ml) y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (5,2 g, 74,7 mmol), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 12 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 4,40 g de 5-[3-(2-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

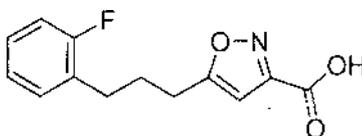


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,41 (3H, t), 2,02-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, t), 2,84 (2H, t), 4,44 (2H, c), 6,44 (1H, s), 7,00-7,09 (2H, m), 7,15-7,23 (2H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 177

Se disolvió 5-[3-(2-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (3,0 g, 10,8 mmol) en etanol (40 ml), y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (1,21 g, 21,6 mmol) en agua (20 ml) a temperatura ambiente.

La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al residuo para tener un pH de 2 y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 2,42 g de ácido 5-[3-(2-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

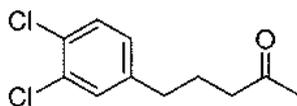


El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 2,03-2,11 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,86 (2H, t), 5,64 (1H, a), 6,49 (1H, s), 7,01-7,10 (2H, m), 7,16-7,23 (2H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 178

Se añadieron 3,4-diclorobromobenceno (4,52 g, 20,0 mmol), 4-penten-2-ol (2,58 g, 30,0 mmol), acetato de paladio (2,02 g, 9,0 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (11,12 g, 40,0 mmol), cloruro de litio (0,85 g, 20,0 mmol) y dihidrato de acetato de litio (5,10 g, 50,0 mmol) a N,N-dimetilformamida (40 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a ácido clorhídrico 1 N, después el sólido se filtró con celite y se retiró, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3,35 g de 5-(3,4-diclorofenil)pentan-2-ona representada por la siguiente fórmula.



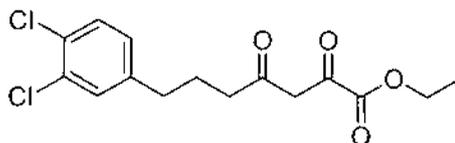
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,83-1,94 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,44 (2H, t), 2,58 (2H, t), 7,01 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,34 (1H, d)

## Ejemplo de Producción de Referencia 179

Se disolvieron 5-(3,4-diclorofenil)pentan-2-ona (2,31 g, 10,0 mmol) y oxalato de dietilo (1,75 g, 12,0 mmol) en etanol (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 3,40 g, 10,0 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una

noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,58 g de 7-(3,4-diclorofenil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.

5

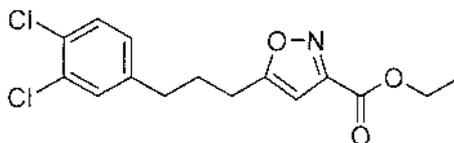


10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38 (3H, t), 1,92-2,02 (2H, m), 2,51 (2H, t), 2,63 (2H, t), 4,37 (2H, c), 6,34 (1H, s), 7,02 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 7,36 (1H, d)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 180

15 Se disolvió 7-(3,4-diclorofenil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo (1,58 g, 2,8 mmol) en etanol (15 ml) y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,72 g, 10,4 mmol) y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 12 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,24 g de 5-[3-(3,4-diclorofenil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

20

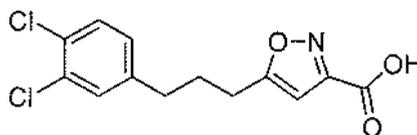


25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42 (3H, t), 1,99-2,08 (2H, m), 2,65 (2H, t), 2,82 (2H, t), 4,44 (2H, c), 6,43 (1H, s), 7,01 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 7,36 (1H, d)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 181

30 Se disolvió 5-[3-(3,4-diclorofenil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,99 g, 3,0 mmol) en etanol (6 ml) y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (0,84 g, 15,0 mmol) en agua (3 ml) a temperatura ambiente.

35 La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,98 g de ácido 5-[3-(3,4-diclorofenil)propil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



40

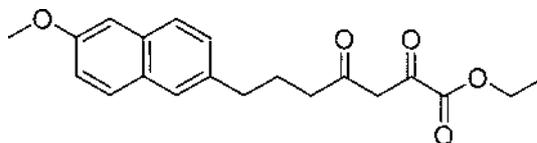
El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

#### Ejemplo de Producción de Referencia 182

45

50 Se disolvieron 5-(6-metoxi-2-naftil)pentan-2-ona (1,78 g, 7,3 mmol) y oxalato de dietilo (1,29 g, 8,8 mmol) en etanol (15 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 2,48 g, 7,3 mmol) durante 20 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó

sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,33 g de 7-(6-metoxi-2-naftil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.



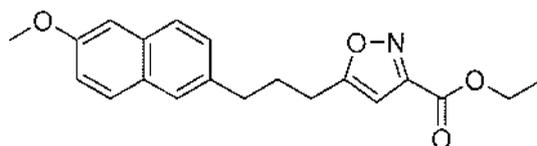
5

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,37 (3H, t), 2,02-2,12 (2H, m), 2,53 (2H, t), 2,80 (2H, t), 3,92 (3H, s), 4,34 (2H, c), 6,33 (1H, s), 7,10-7,15 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,65-7,71 (2H, m)

#### 10 Ejemplo de Producción de Referencia 183

Se disolvió 7-(6-metoxi-2-naftil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo (1,33 g, 3,9 mmol) en etanol (12 ml) y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,59 g, 8,5 mmol) y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 8 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,98 g de 5-[3-(6-metoxi-2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

15



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42 (3H, t), 2,08-2,18 (2H, m), 2,62 (2H, t), 2,84 (2H, t), 3,92 (3H, s), 4,43 (2H, c), 6,43 (1H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,66-7,71 (2H, m)

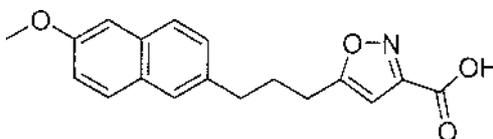
#### 25 Ejemplo de Producción de Referencia 184

Se disolvió 5-[3-(6-metoxi-2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,98 g, 2,9 mmol) en etanol (6 ml), y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (0,81 g, 14,4 mmol) en agua (3 ml) a temperatura ambiente.

30

La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,73 g de ácido 5-[3-(6-metoxi-2-naftil)propil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

35

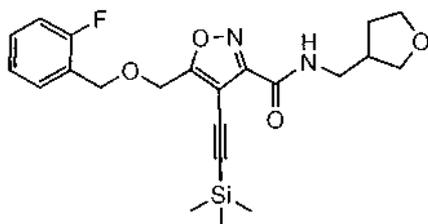


40 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

#### Ejemplo de Producción de Referencia 185

Se añadieron trietilamina (1,4 ml), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 g, 0,07 mmol) y yoduro de cobre (0,03 g, 0,14 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (3 ml) de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-yodoisoxazol-3-carboxamida (0,64 g, 1,40 mmol) y la mezcla se enfrió con hielo y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se le añadió gota a gota trimetilsililacetileno (0,21 ml, 1,55 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora mientras volvía lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se filtró con celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,40 g de N-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-5-(2-fluorobenciloximetil)-4-trimetilsilaniletinilisoxazol-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula.

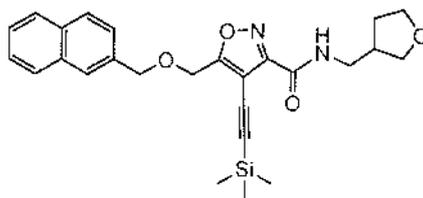
50



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,25 (s, 9H), 1,63-1,71 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,56-2,62 (m, 1H), 3,46-3,50 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,96 (s a, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 186

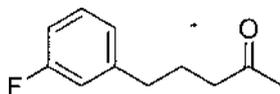
10 Se añadieron trietilamina (1,26 ml), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,04 g, 0,06 mmol) y yoduro de cobre (0,02 g, 0,12 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil)-5-(2-naftilmetoximetil)-4-yodoisoxazol-3-carboxamida (0,62 g, 1,26 mmol) y la mezcla se enfrió con hielo y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se le añadió gota a gota trimetilsililacetileno (0,19 ml, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 7 horas mientras volvía lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró con celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,36 g de N-(tetrahydrofurano-3-ilmetil) -5-(2-naftilmetoximetil)-4-trimetilsililacetilenoisoxazol-3-carboxamida representada por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,22 (s, 9H), 1,62-1,71 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 2,57-2,61 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,73-3,79 (m, 1H), 3,83-3,94 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,91 (s a, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,81-7,86 (m, 4H)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 187

25 Se añadieron 3-fluorobromobenceno (3,50 g, 20,0mmol), 4-penten-2-ol (2,58 g, 30,0 mmol), acetato de paladio (2,02 g, 9,0 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (11,12 g, 40,0 mmol), cloruro de litio (0,85 g, 20,0 mmol) y dihidrato de acetato de litio (5,10 g, 50,0 mmol) a N,N-dimetilformamida (40ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 horas, después el sólido se filtró con celite y se retiró, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,13 g de 5-(3-fluorofenil)pentan-2-ona representada por la siguiente fórmula.

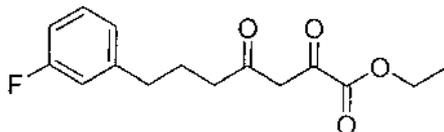


35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,85-1,94 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,44 (2H, t), 2,62 (2H, t), 6,85-6,96 (3H, m), 7,20-7,26 (1H, m)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 188

45 Se disolvieron 5-(3-fluorofenil)pentan-2-ona (2,13 g, 11,8 mmol) y oxalato de dietilo (2,08 g, 14,2 mmol) en etanol (20 ml) y la mezcla se enfrió a -10 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 4,01 g, 11,8 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,02 g de 7-(3-fluorofenil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo representado por la

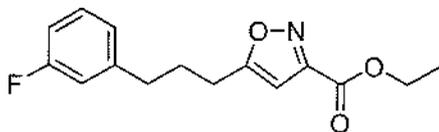
siguiente fórmula.



- 5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38 (3H, t), 1,93-2,03 (2H, m), 2,61 (2H, t), 2,67 (2H, t), 4,36 (2H, c), 6,34 (1H, s), 6,86-6,97 (3H, m), 7,20-7,26 (1H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 189

- 10 Se disolvió 7-(3-fluorofenil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo (2,02 g, 7,2 mmol) en etanol (24 ml) y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (1,11 g, 16,0 mmol), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 12 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,49 g de 5-[3-(3-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

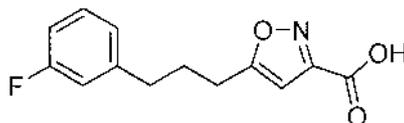


- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42 (3H, t), 2,01-2,10 (2H, m), 2,69 (2H, t), 2,82 (2H, t), 4,44 (2H, c), 6,42 (1H, s), 6,86-6,97 (3H, m), 7,23-7,30 (1H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 190

- 25 Se disolvió 5-[3-(3-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,49 g, 1,8 mmol) en etanol (3,6 ml), y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (0,49 g, 8,8 mmol) en agua (1,8 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas.

- 30 Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,43 g de ácido 5-[3-(3-fluorofenil)propil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

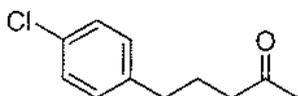


35

El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 191

- 40 Se añadieron 4-cloro-1-bromobenceno (3,83 g, 20,0 mmol), 4-penten-2-ol (2,07 g, 24,0 mmol), acetato de paladio (2,02 g, 9,0 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (11,12 g, 40,0 mmol), cloruro de litio (0,85 g, 20,0 mmol) y dihidrato de acetato de litio (5,10 g, 50,0 mmol) a N,N-dimetilformamida (40 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió a ácido clorhídrico 1 N, después el sólido se filtró con celite y se retiró, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,49 g de 5-(4-clorofenil)pentan-2-ona representada por la siguiente fórmula.

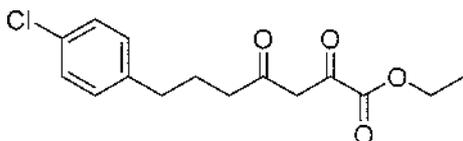


50

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,83-1,92 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,43 (2H, t), 2,59 (2H, t), 7,10 (2H, dt), 7,25 (2H, dt).

Ejemplo de Producción de Referencia 192

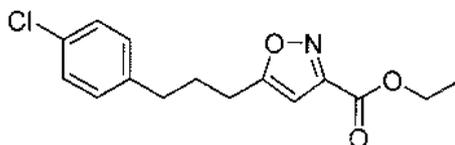
- 5 Se disolvieron 5-(4-clorofenil)pentan-2-ona (1,97 g, 10,0 mmol) y oxalato de dietilo (1,75 g, 12,0 mmol) en etanol (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 3,40 g, 10,0 mmol) durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,70 g de 7-(4-clorofenil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.



- 15 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,38 (3H, t), 1,92-2,02 (2H, m), 2,50 (2 H, t), 2,64 (2H, t), 4,35 (2H, c), 6,34 (1H, s), 7,11 (2H, dt), 7,26 (2H, dt).

Ejemplo de Producción de Referencia 193

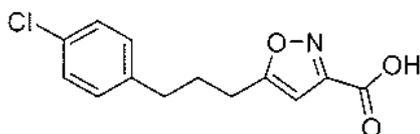
- 20 Se disolvió 7-(4-clorofenil)-2,4-dioxoheptanoato de etilo (1,57 g, 5,3 mmol) en etanol (15 ml) y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,74 g, 10,6 mmol) y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 8 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N al concentrado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,96 g de 5-[3-(4-clorofenil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



- 30 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,42 (3H, t), 1,99-2,08 (2H, m), 2,64 (2H, t), 2,81 (2H, t), 4,44 (2H, c), 6,41 (1H, s), 7,10 (2H, dt), 7,27 (2H, dt).

Ejemplo de Producción de Referencia 194

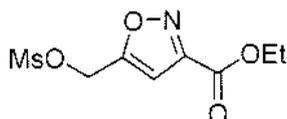
- 35 Se disolvió 5-[3-(4-clorofenil)propil]isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,96 g, 3,3 mmol) en etanol (8 ml) y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (0,92 g, 16,4 mmol) en agua (4 ml) a temperatura ambiente.
- 40 La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,86 g de ácido 5-[3-(4-clorofenil)propil]isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



- 50 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

## Ejemplo de Producción de Referencia 195

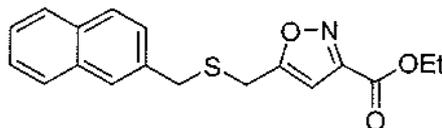
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (5,42 ml, 38,90 mmol) a una solución en cloroformo (producto de adición de amileno, 100 ml) de 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (5,12 g, 29,92 mmol) y trietilamina (2,66 ml, 34,40 mmol) en refrigeración con hielo-agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente o menos durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida, y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6,02 g de 5-metanosulfoniloximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,43 (3H, t), 3,09 (3H, s), 4,46 (2H, c), 5,36 (2H, s), 6,87 (1H, s).

## 15 Ejemplo de Producción de Referencia 196

Se añadieron carbonato potásico (0,79 g, 5,71 mmol) y 2-naftilmetanotiol (1,00 g, 5,71 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) de 5-metanosulfoniloximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,43 g, 5,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida, y después se añadieron acetato de etilo y agua al residuo resultante. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,20 g de 5-(2-naftilmetiltiometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

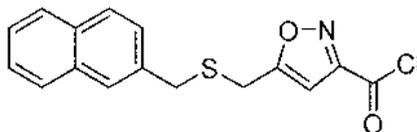


RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS,  $\delta$  (ppm)): 1,42 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 4,44 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 3H).

## 30 Ejemplo de Producción de Referencia 197

Se añadió 5-(2-naftilmetiltiometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,20 g, 3,67 mmol) a una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos,

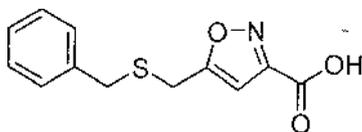
después se hizo ácida añadiendo ácido clorhídrico concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, y después se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (35 ml) y se le añadieron N,N-dimetilformamida (aproximadamente 0,1 ml) y cloruro de oxalilo (aproximadamente 0,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró a presión reducida y después el residuo se diluyó con acetato de etilo (30 ml) para obtener una solución en acetato de etilo de cloruro del ácido 5-(2-naftilmetiltiometil)isoxazol-3-carboxílico ( $< 3,67$  mmol) representado por la siguiente fórmula.



## 45 Ejemplo de Producción de Referencia 198

Se añadieron carbonato potásico (416 mg, 3,01 mmol) y bencil mercaptano (374 mg, 3,01 mmol) a una solución en N,N-dimetilformamida (2,4 ml) de 5-metanosulfoniloximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (600 mg, 2,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla de reacción se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y después se concentró a presión reducida, y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 620 mg de 5-benciltiometilisoxazol-3-carboxilato de etilo. Se le añadieron tetrahidrofurano (15 ml) y una solución

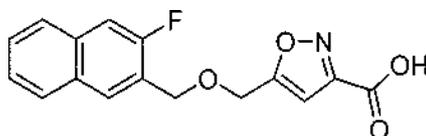
- acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se hizo ácida añadiendo ácido clorhídrico concentrado a la capa acuosa obtenida añadiendo terc-butil metil éter y agua, y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en
- 5 terc-butil metil éter y la suspensión se filtró para obtener 515 mg de ácido 5-benciltiometilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



- 10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 3,80 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H).

#### Ejemplo de Producción de Referencia 199

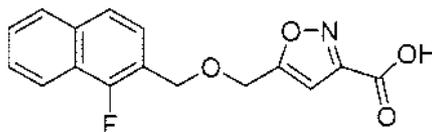
- Se disolvió 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,29 g, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se le
- 15 añadieron bromuro de 3-fluoro-2-naftilmetilo (0,48 g, 2,0 mmol) y 18-corona-6 (0,05 g, 0,2 mmol). Se le añadieron lentamente hidruro sódico (60 % basado en aceite) (0,14 g, 3,4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato
- 20 sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (4 ml) y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (0,56 g, 10 mmol) en agua (2 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró
- 25 a presión reducida para obtener 0,48 g de ácido 5-(3-fluoro-2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



- 30 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

#### Ejemplo de Producción de Referencia 200

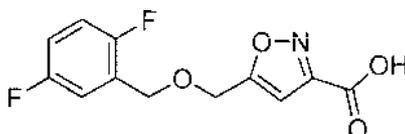
- Se disolvió 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,72 g, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y se le
- 35 añadieron bromuro de 1-fluoro-2-naftilmetilo (1,20 g, 5,0 mmol) y 18-corona-6 (0,11 g, 0,4 mmol). Se le añadieron lentamente hidruro sódico (60 % basado en aceite) (0,34 g, 8,4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadió una
- 40 solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (1,40 g, 25 mmol) en agua (5 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró
- 45 a presión reducida para obtener 0,59 g de ácido 5-(1-fluoro-2-naftilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



- 50 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

## Ejemplo de Producción de Referencia 201

Se disolvió 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,86 g, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y se le añadieron bromuro de 2,5-difluorobencilo (1,24 g, 6,0 mmol) y 18-corona-6 (0,13 g, 0,5 mmol). Se le añadieron lentamente hidruro sódico (60 % basado en aceite) (0,40 g, 10,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (1,40 g, 25 mmol) en agua (5 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,08 g de ácido 5-(2,5-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



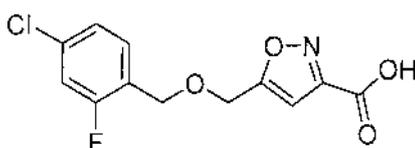
El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

20

## Ejemplo de Producción de Referencia 202

Se disolvió 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,71 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) y se le añadieron bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo (2,68 g, 12 mmol) y 18-corona-6 (0,26 g, 1 mmol). Se le añadieron lentamente hidruro sódico (60 % basado en aceite) (0,80 g, 20 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (20 ml) y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (2,81 g, 50 mmol) en agua (10 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 2,29 g de ácido 5-(4-cloro-2-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

35



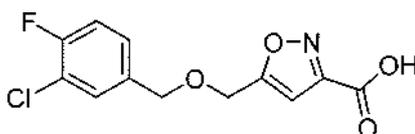
El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

40

## Ejemplo de Producción de Referencia 203

Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-cloro-4-fluorobencilo (2,68 g, 12 mmol), en lugar de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 202 para obtener 2,55 g de ácido 5-(3-cloro-4-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

45



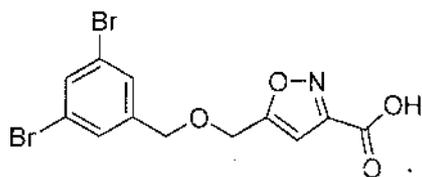
El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

50

## Ejemplo de Producción de Referencia 204

Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3,5-dibromobencilo (3,95 g, 12 mmol), en lugar de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 202 para obtener 3,25 g de ácido 5-

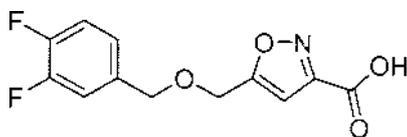
(3,5-dibromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



5 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 205

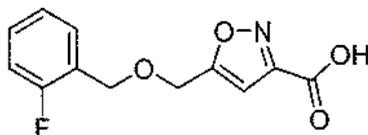
10 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3,4-difluorobencilo (1,24 g, 6,0 mmol), en lugar de bromuro de 2,5-difluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 201 para obtener 1,06 g de ácido 5-(3,4-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



15 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 206

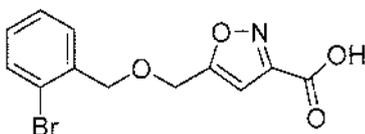
20 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 2-fluorobencilo (1,13 g, 6,0 mmol), en lugar de bromuro de 2,5-difluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 201 para obtener 1,98 g de ácido 5-(2-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



25 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 207

30 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 2-bromobencilo (1,50 g, 6,0 mmol), en lugar de bromuro de 2,5-difluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 201 para obtener 1,21 g de ácido 5-(2-bromobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



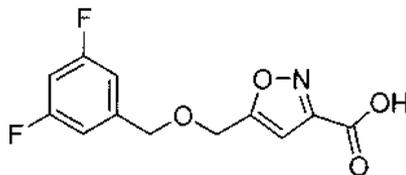
35 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 208

40 Se disolvió 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,71 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se le añadieron bromuro de 3,5-difluorobencilo (2,48 g, 12,0 mmol) y 18-corona-6 (0,26 g, 1,0 mmol). Se le añadieron lentamente hidruro sódico (60 % basado en aceite) (0,80 g, 20,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (20 ml) y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (2,81 g, 50 mmol) en agua (10 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa

se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,38 g de ácido 5-(3,5-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

5

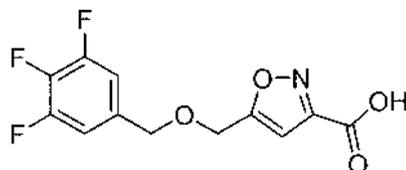


El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

## 10 Ejemplo de Producción de Referencia 209

Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3,4,5-trifluorobencilo (2,70 g, 12,0 mmol), en lugar de bromuro de 3,5-difluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 208 para obtener 2,21 g de ácido 5-(3,4,5-trifluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

15

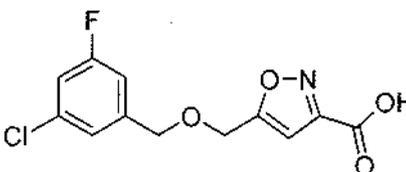


El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

## 20 Ejemplo de Producción de Referencia 210

Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-cloro-5-fluorobencilo (2,68 g, 12 mmol), en lugar de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 202 para obtener 2,03 g de ácido 5-(3-cloro-5-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

25

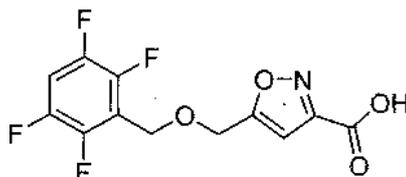


El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

## 30 Ejemplo de Producción de Referencia 211

Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 2,3,5,6-tetrafluorobencilo (2,92 g, 12,0 mmol), en lugar de bromuro de 3,5-difluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 208 para obtener 0,19 g de ácido 5-(2,3,5,6-tetrafluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

35

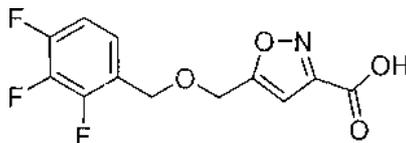


El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

## 40 Ejemplo de Producción de Referencia 212

Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 2,3,4-trifluorobencilo (1,35 g, 6,0 mmol), en lugar de bromuro de 2,5-difluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 201 para obtener 1,21 g de ácido 5-

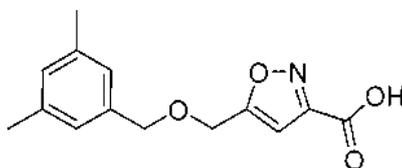
(2,3,4-trifluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



5 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 213

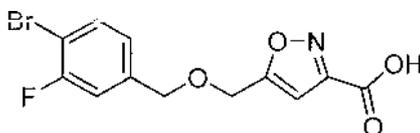
Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3,5-dimetilbencilo (2,39 g, 12 mmol), en lugar de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 202 para obtener 1,93 g de ácido 5-(3,5-dimetilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



15 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 214

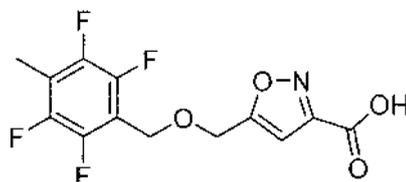
Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-bromo-3-fluorobencilo (3,22 g, 12 mmol), en lugar de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 202 para obtener 2,41 g de ácido 5-(4-bromo-3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



25 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 215

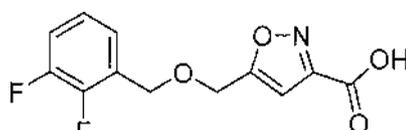
Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 4-metil-2,3,5,6-tetrafluorobencilo (3,08 g, 12,0 mmol), en lugar de bromuro de 3,5-difluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 208 para obtener 0,29 g de ácido 5-(4-metil-2,3,5,6-tetrafluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



35 El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 216

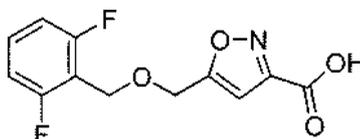
Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 2,3-difluorobencilo (1,24 g, 6,0 mmol), en lugar de bromuro de 2,5-difluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 201 para obtener 1,05 g de ácido 5-(2,3-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 217

- 5 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 2,6-difluorobencilo (1,24 g, 6,0 mmol), en lugar de bromuro de 2,5-difluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 201 para obtener 1,02 g de ácido 5-(2,6-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



10

El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 218

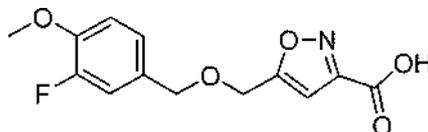
- 15 Se disolvió 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,71 g, 10,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y se añadió bromuro de 4-cloro-3-fluorobencilo (2,79 g, 12,5 mmol) a la solución resultante. Se le añadió lentamente hidruro sódico (60 % basado en aceite) (0,40 g, 10,0 mmol) en refrigeración con un baño de hielo agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (20 ml) y se le añadió una solución acuosa obtenida disolviendo hidróxido potásico (2,81 g, 50 mmol) en agua (10 ml) a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió terc-butil metil éter al concentrado y la capa acuosa se fraccionó. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa resultante y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,06 g de ácido 5-(4-cloro-3-fluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

30

El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 219

- 35 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 3-fluoro-4-metoxibencilo (3,22 g, 12 mmol), en lugar de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 202 para obtener 1,98 g de ácido 5-(3-fluoro-4-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

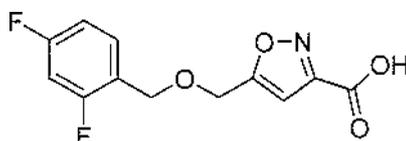


40

El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 220

- 45 Se realizó una reacción de la misma manera usando bromuro de 2,4-difluorobencilo (2,48 g, 12 mmol), en lugar de bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 202 para obtener 2,03 g de ácido 5-(2,4-difluorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

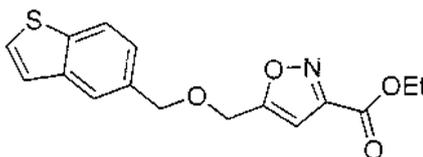


50

El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

Ejemplo de Producción de Referencia 221

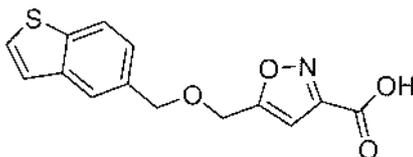
- 5 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-bromometilbenzotiofeno (500 mg, 2,20 mmol), en lugar de bromuro de 2-clorobencilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 43 para obtener 300 mg de 5-(5-benzotiofenilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,89 (1H, d), -7,80 (1H, s), 7,48 (1H, d), 7,34 (2H, dd), 6,71 (1H, s), 4,73 (2H, s), 4,68 (2H, d), 4,45 (2H, c), 1,42 (3H, t)

Ejemplo de Producción de Referencia 222

- 15 Se realizó una reacción de la misma manera usando 5-(5-benzotiofenilmetoximetil) isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,945 mmol), en lugar de 5-(2-clorobenciloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo en el Ejemplo de Producción de Referencia 44 para obtener 240 mg de ácido 5-(5-benzotiofenilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

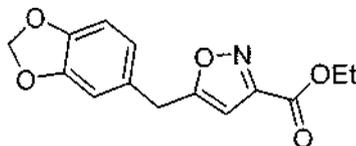


- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,89 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,49 (1H, d), 7,35 (2H, d), 6,76 (1H, s), 4,75 (2H, s), 4,70 (2H, s)

Ejemplo de Producción de Referencia 223

- 25 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 1,3-benzodioxol-5-borónico (281 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (270 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (5 ml) y agua (1 ml).

- 30 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas y se enfrió. Después, se vertió agua en el mismo y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 180 mg de 5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



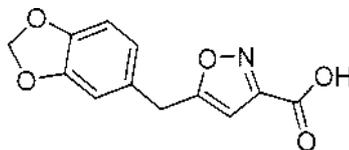
- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,42 (2H, c), 5,96 (2H, s), 6,33 (1H, s), 6,71 (1H, d), 6,72 (1H, s), 6,77 (1H, d)

Ejemplo de Producción de Referencia 224

- 45 Se añadió 5-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,60 g, 9,45 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas,

- 50 después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El

residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 2,00 g de ácido 5-(1,3-benzodioxolan-5-ilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

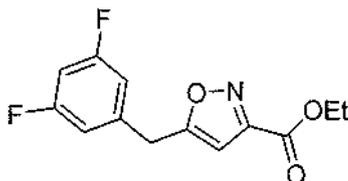


5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,11 (2H, s), 6,00 (2H, s), 6,54 (1H, s), 6,74-6,80 (1H, m), 6,84-6,92 (2H, m), 13,90 (1H, s a)

10 Ejemplo de Producción de Referencia 225

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 3,5-difluorofenilborónico (200 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (5 ml) y agua (1 ml).

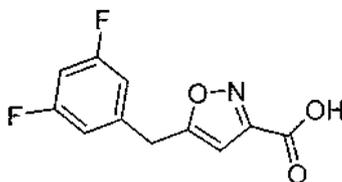
15 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifetilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas y después se enfrió. Se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 162 mg de 5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,41 (3H, t), 4,12 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,42 (1H, s), 6,72-6,82 (3H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 226

30 Se añadió 5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,30 g, 8,61 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,50 g de ácido 5-(3,5-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



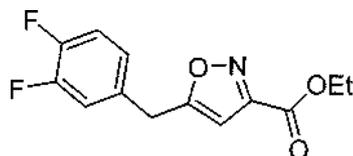
35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,28 (2H, s), 6,64 (1H, s), 7,05-7,20 (3H, m), 13,95 (1H, s a)

40 Ejemplo de Producción de Referencia 227

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 3,4-difluorofenilborónico (200 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (5 ml) y agua (1 ml).

45 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifetilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas y después se enfrió. Se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en

columna de gel de sílice para obtener 154 mg de 5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

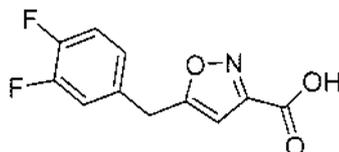


5

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,10 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,37 (1H, s), 6,94-7,18 (3H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 228

- 10 Se añadió 5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,20 g, 8,23 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,56 g de ácido 5-(3,4-difluorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

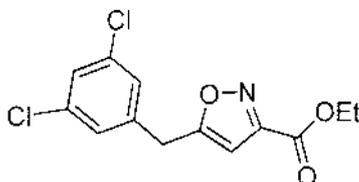


- 20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,23 (2H, s), 6,60 (1H, s), 7,12-7,21 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 13,95 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 229

- 25 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 3,5-diclorofenilborónico (242 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (5 ml) y agua (1 ml).

- 30 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas y después se enfrió. Se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 170 mg de 5-(3,5-diclorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

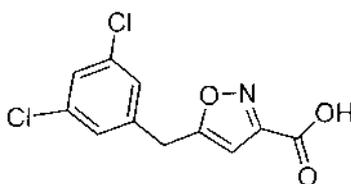


35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,41 (3H, t), 4,10 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,42 (1H, s), 7,12-7,16 (2H, m), 7,29-7,32 (1H, m)

40 Ejemplo de Producción de Referencia 230

- 45 Se añadió 5-(3,5-diclorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,45 g, 8,20 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,70 g de ácido 5-(3,5-diclorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

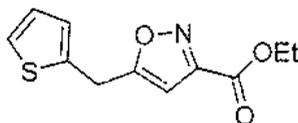


RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,27 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,40-7,44 (2H, m), 7,53-7,56 (1H, m), 13,96 (1H, s a)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 231

Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1 ml) a una solución en tolueno (4 ml) de 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 mmol) y ácido 2-tienilborónico (54 mg, 0,42 mmol). Se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (24 mg, 0,03 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 75 a 80 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 32 mg de 5-(2-tienilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

15



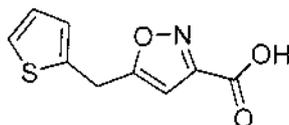
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,16 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,38 (1H, s), 6,75-7,01 (1H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,32 (1H, dd)

20

Ejemplo de Producción de Referencia 232

Se añadió 5-(2-tienilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (750 mg, 3,16 mmol) a una mezcla de etanol (8 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó dos veces con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 200 mg de ácido 5-(2-tienilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

30

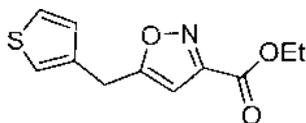


RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,47 (2H, s), 6,61 (1H, s), 6,96-7,04 (2H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 13,95 (1H, s a)

35 Ejemplo de Producción de Referencia 233

Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1 ml) a una solución en tolueno (4 ml) de 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 mmol) y ácido 3-tienilborónico (54 mg, 0,42 mmol). Se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (24 mg, 0,03 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 75 a 80 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 56 mg de 5-(3-tienilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

45

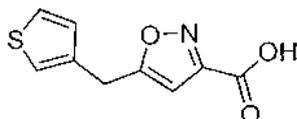


RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,16 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,34 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,10-7,13 (1H, m),

7,30-7,34 (1H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 234

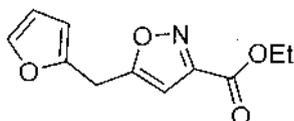
- 5 Se añadió 5-(3-tienilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (900 mg, 3,79 mmol) a una mezcla de etanol (9 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó dos veces con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 300 mg de ácido 5-(3-tienilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



- 15 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,22 (2H, s), 6,56 (1H, s), 7,04-7,08 (1H, m), 7,34-7,38 (1H, m), 7,50-7,56 (1H, m), 13,90 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 235

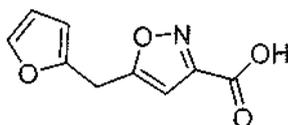
- 20 Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1 ml) a una solución en tolueno (4 ml) de 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 mmol) y ácido 2-furanilborónico (48 mg, 0,42 mmol). Se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (24 mg, 0,03 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 75 a 80 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 21 mg de 5-(2-furanilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



- 30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,19 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,21 (1H, d), 6,35 (1H, dd), 6,46 (1H, s), 7,38 (1H, d)

Ejemplo de Producción de Referencia 236

- 35 Se añadió 5-(2-furanilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 4,52 mmol) a una mezcla de etanol (10 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 150 mg de ácido 5-(2-furanilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



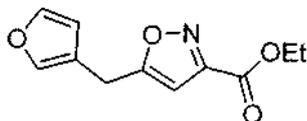
- 45 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,32 (2H, s), 6,28-6,32 (1H, m), 6,41-6,45 (1H, m), 6,60 (1H, s), 7,58-7,63 (1H, m), 13,94 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 237

- 50 Se añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico (1 ml) a una solución en tolueno (4 ml) de 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 mmol) y ácido 3-furanilborónico (48 mg, 0,42 mmol). Se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (24 mg, 0,03 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 75 a 80 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró

usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 22 mg de 5-(3-furanilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

5



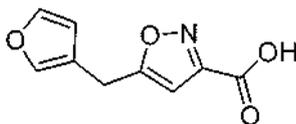
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 1,40 (3H, t), 3,97 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,34 (1H, s), 6,40 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,41-7,42 (1H, m)

10

Ejemplo de Producción de Referencia 238

Se añadió 5-(3-furanilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (800 mg, 3,62 mmol) a una mezcla de etanol (8 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo para obtener 531 mg de ácido 5-(3-furanilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

15



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 4,03 (1H, s), 6,45-6,48 (1H, m), 6,56 (1H, s), 7,58-7,66 (2H, m), 13,92 (1H, s a)

20

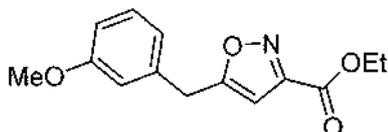
Ejemplo de Producción de Referencia 239

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (193 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

25

Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 213 mg de 5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 1,39 (3H, t), 3,80 (3H, s), 4,10 (2H, s), 4,41 (2H, c), 6,35 (1H, s), 6,76-6,86 (3H, m), 7,23-7,29 (1H, m)

35

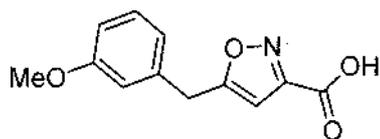
Ejemplo de Producción de Referencia 240

Se añadió 5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,77 mmol) a una mezcla de etanol (2 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (1 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 130 mg de ácido 5-(3-metoxibencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

40

45

50



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 3,74 (3H, s), 4,18 (2H, s), 6,57 (1H, s), 6,82-6,90 (3H, m), 7,26 (1H, dd), 13,91 (1H, s a)

5

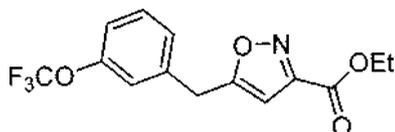
Ejemplo de Producción de Referencia 241

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 3-trifluorometoxifenilborónico (262 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

10

Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 200 mg de 5-(3-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

15



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,16 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,38 (1H, s), 7,08-7,22 (3H, m), 7,34-7,42 (1H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 242

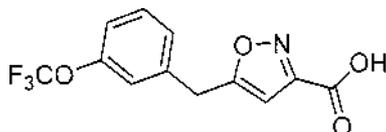
25

Se añadió 5-(3-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,60 g, 8,44 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas,

30

después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,80 g de ácido 5-(3-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

35



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,31 (2H, s), 6,61 (1H, s), 7,24-7,38 (3H, m), 7,45-7,54 (1H, m), 13,92 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 243

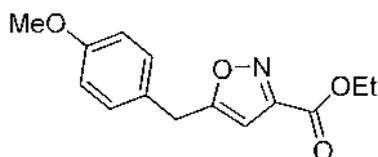
40

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (193 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

45

Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 150 mg de 5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

50



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 3,80 (3H, s), 4,07 (2H, s), 4,21 (2H, c), 6,30 (1H, s), 6,88 (sH, d), 7,17 (2H, d)

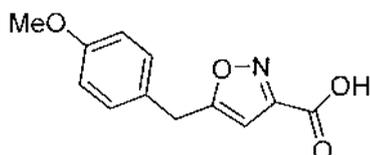
5

Ejemplo de Producción de Referencia 244

Se añadió 5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,40 g, 9,20 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,50 g de ácido 5-(4-metoxibencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

10

15



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 3,73 (3H, s), 4,13 (2H, s), 6,51 (1H, s), 6,87-6,93 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 13,90 (1H, s a)

20

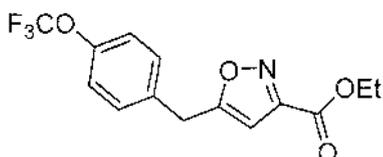
Ejemplo de Producción de Referencia 245

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 4-trifluorometoxifenilborónico (262 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4ml) y agua (1 ml).

25

Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 182 mg de 5-(4-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



35

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,15 (2H, s), 4,42 (2H, c), 6,37 (1H, s), 7,17-7,21 (2H, m), 7,24-7,32 (2H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 246

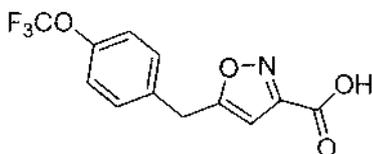
40

Se añadió 5-(4-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,60 g, 8,25 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas,

45

después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,70 g de ácido 5-(4-

trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

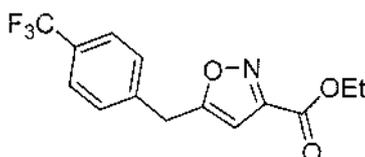


5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,28 (2H, s), 6,61 (1H, s), 7,31-7,38 (2H, m), 7,40-7,48 (2H, m), 13,92 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 247

10 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil) isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 4-trifluorometilfenilborónico (241 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

15 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 166 mg de 5-(4-trifluorometilbencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



20

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,20 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,38 (1H, s), 7,42-7,60 (4H, m)

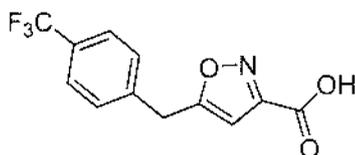
Ejemplo de Producción de Referencia 248

25

Se añadió 5-(4-trifluorometoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,40 g, 8,02 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas,

30 después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,70 g de ácido 5-(4-trifluorometilbencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

35



RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,36 (2H, s), 6,64 (1H, s), 7,52-7,58 (2H, m), 7,69-7,76 (2H, m), 13,92 (1H, s a)

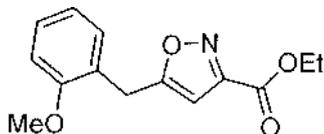
40 Ejemplo de Producción de Referencia 249.

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 2-metoxifenilborónico (193 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

45

Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó

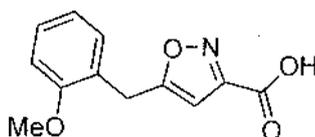
con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 140 mg de 5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 3,82 (3H, s), 4,12 (2H, s), 4,41 (2 H, c), 6,28 (1H, s), 6,86-6,96 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m)

#### 10 Ejemplo de Producción de Referencia 250

Se añadió 5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,00 g, 7,66 mmol) a una mezcla de etanol (20 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,40 g de ácido 5-(2-metoxibencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

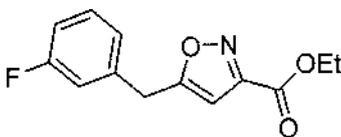


20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 3,79 (3H, s), 4,13 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,90-6,96 (1H, m), 7,01-7,05 (1H, m), 7,18-7,24 (1H, m), 7,26-7,33 (1H, m), 13,90 (1H, s a)

#### 25 Ejemplo de Producción de Referencia 251

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (175 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

30 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifetilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 157 mg de 5-(3-fluorobencil) isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



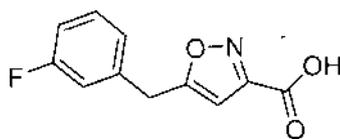
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 4,17 (2H, s), 4,41 (2H, c), 6,37 (1H, s), 7,06-7,16 (2H, m), 7,22-7,33 (2H, m)

#### Ejemplo de Producción de Referencia 252

45 Se añadió 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,60 mmol) a una mezcla de etanol (2 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (1 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas,

50 después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 100 mg de ácido 5-(3-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

## ES 2 670 517 T3

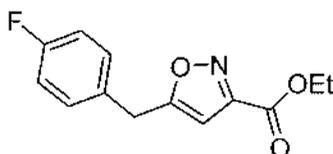


RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,25 (2H, s), 6,60 (1H, s), 7,08-7,22 (3H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 13,92 (1H, s a)

### 5 Ejemplo de Producción de Referencia 253

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (175 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

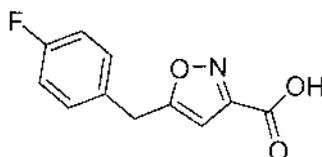
- 10 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 150 mg de 5-(4-fluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.
- 15



- 20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 4,11 (2H, s), 4,42 (2H, c), 6,33 (1H, s), 7,00-7,07 (2H, m), 7,19-7,25 (2H, m)

### Ejemplo de Producción de Referencia 254

- 25 Se añadió 5-(4-fluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (150 mg, 0,60 mmol) a una mezcla de etanol (2 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (1 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 100 mg de ácido 5-(4-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.
- 30

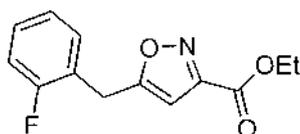


- 35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,22 (2H, s), 6,56 (1H, s), 7,14-7,22 (2H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 13,92 (1H, s a)

### Ejemplo de Producción de Referencia 255

40 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (175 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

- 45 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 146 mg de 5-(2-fluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



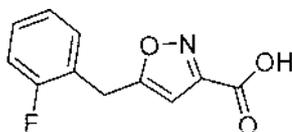
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 1,40 (3H, t), 4,13 (2H, s), 4,42 (2H, c), 6,37 (1H, s), 6,94-7,06 (3H, m), 7,27-7,36 (1H, m)

5

Ejemplo de Producción de Referencia 256

Se añadió 5-(2-fluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (140 mg, 0,56 mmol) a una mezcla de etanol (2 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (1 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina saturada, agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 90 mg de ácido 5-(2-fluorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

15



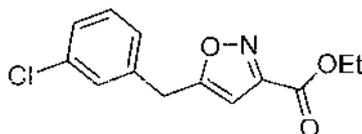
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 4,26 (2H, s), 6,55 (1H, s), 7,17-7,27 (2H, m), 7,33-7,43 (2H, m), 13,92 (1H, s a)

20 Ejemplo de Producción de Referencia 257

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,65 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (132 mg, 0,84 mmol) y carbonato potásico (179 mg, 1,30 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

25 Se le añadieron acetato de paladio (7 mg, 0,03 mmol) y trifenilfosfina (34 mg, 0,13 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 110 mg de 5-(3-clorobencil) isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



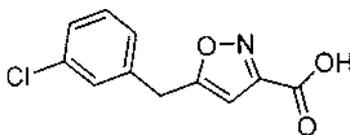
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 1,40 (3H, t), 4,12 (2H, s), 4,42 (2H, c), 6,37 (1H, s), 7,12-7,16 (1H, m), 7,23-7,30 (3H, m)

35

Ejemplo de Producción de Referencia 258

40 Se añadió 5-(3-clorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (110 mg, 0,41 mmol) a una mezcla de etanol (2 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (1 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 70 mg de ácido 5-(3-clorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

45



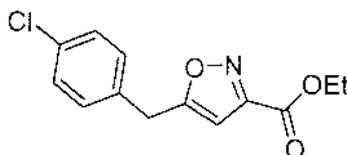
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS)  $\delta$  (ppm): 4,25 (2H, s), 6,61 (1H, s), 7,26-7,30 (1H, m), 7,33-7,42 (3H, m), 13,92 (1H, s a)

50

## Ejemplo de Producción de Referencia 259

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (199 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

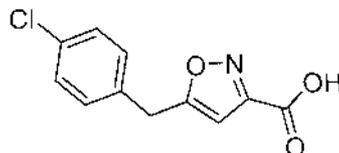
5 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 132 mg de 5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,11 (2H, s), 4,42 (2H, c), 6,34 (1H, s), 7,19 (2H, d), 7,32 (2H, d)

## Ejemplo de Producción de Referencia 260

20 Se añadió 5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,60 g, 9,81 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 1,70 g de ácido 5-(4-clorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

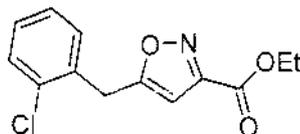


30 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,23 (2H, s), 6,58 (1H, s), 7,30-7,36 (2H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 13,90 (1H, s a)

## Ejemplo de Producción de Referencia 261

35 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (199 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

40 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 140 mg de 5-(2-clorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

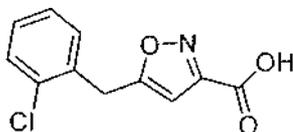


45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 4,23 (2H, s), 4,41 (2H, c), 6,34 (1H, s), 7,22-7,30 (3H, m), 7,38-7,45 (1H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 262

50 Se añadió 5-(2-clorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,70 g, 10,18 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16

horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,90 g de ácido 5-(2-clorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

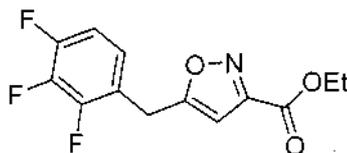


10 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,32 (2H, s), 6,51 (1H, s), 7,30-7,52 (4H, m), 13,96 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 263

15 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 mmol), ácido 2,3,4-trifluorofenilborónico (75 mg, 0,42 mmol) y carbonato potásico (133 mg, 0,65 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

20 Se le añadieron acetato de paladio (4 mg, 0,02 mmol) y trifenilfosfina (17 mg, 0,07 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 40 mg de 5-(2,3,4-trifluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

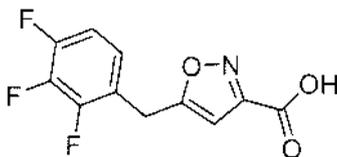


25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,16 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,41 (1H, s), 6,94-7,20 (2H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 264

30 Se añadió 5-(2,3,4-trifluorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,50 g, 5,26 mmol) a una mezcla de etanol (15 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (7,5 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas,

35 después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,10 g de ácido 5-(2,3,4-trifluorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



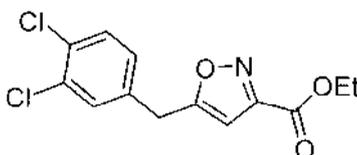
40 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,31 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,23-7,40 (2H, m), 13,98 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 265

45 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 3,4-diclorofenilborónico (199 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (5 ml) y agua (1 ml).

50

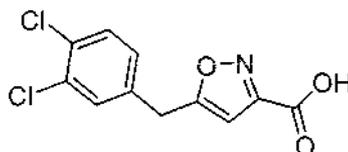
- Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 181 mg de 5-(3,4-diclorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



- 10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,40 (3H, t), 4,10 (2H, s), 4,43 (2H, c), 6,39 (1H, s), 7,10 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,42 (1H, d)

Ejemplo de Producción de Referencia 266

- 15 Se añadió 5-(3,4-diclorobencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,60 g, 8,66 mmol) a una mezcla de etanol (25 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (12 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo para obtener 1,86 g de ácido 5-(3,4-diclorobencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

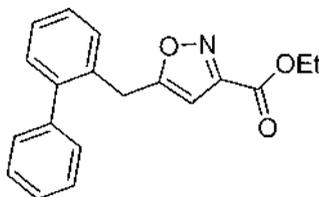


- 25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,26 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,30-7,34 (1H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 13,95 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 267

- 30 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 mmol), ácido 2-bifenilborónico (77 mg, 0,39 mmol) y carbonato potásico (87 mg, 0,65 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

- 35 Se le añadieron acetato de paladio (4 mg, 0,02 mmol) y trifenilfosfina (17 mg, 0,07 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 1 hora, en irradiación de microondas, después se diluyó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 40 mg de 5-(2-bifenilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

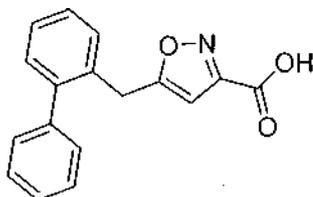


- 40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 4,08 (2H, s), 4,41 (2H, c), 6,16 (1H, s), 7,21-7,42 (9H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 268

- 45 Se añadió 5-(2-bifenilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,80 g, 5,86 mmol) a una mezcla de etanol (20 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El

residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 1,32 g de ácido 5-(2-bifenilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

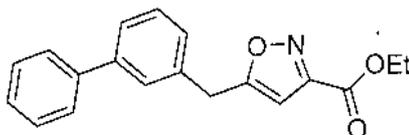


5 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,15 (2H, s), 6,24 (1H, s), 7,22-7,32 (3H, m), 7,35-7,48 (6H, m), 13,90 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 269

10 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0,33 mmol), ácido 3-bifenilborónico (77 mg, 0,39 mmol) y carbonato potásico (87 mg, 0,65 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

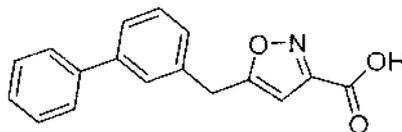
Se le añadieron acetato de paladio (4 mg, 0,02 mmol) y trifenilfosfina (17 mg, 0,07 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 1 hora, en irradiación de microondas. El reactivo se lavó con acetato de etilo y se filtró usando celite. El filtrado se añadió a agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 30 mg de 5-(3-bifenilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 4,20 (2H, s), 4,41 (2H, c), 6,38 (1H, s), 7,21-7,26 (1H, m), 7,32-7,60 (8H, m)

25 Ejemplo de Producción de Referencia 270

Se añadió 5-(3-bifenilmetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,50 g, 4,88 mmol) a una mezcla de etanol (15 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (7 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 1,10 g de ácido 5-(3-bifenilmetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



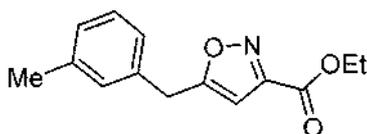
35 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 4,30 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,28-7,50 (5H, m), 7,56-7,68 (4H, m), 13,92 (1H, s a)

Ejemplo de Producción de Referencia 271

40 Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 3-metilfenilborónico (173 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas y después se enfrió. Se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 124 mg de 5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

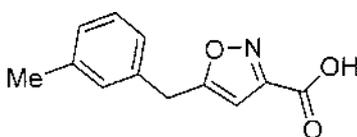
50



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 2,34 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,41 (2H, c), 6,31 (1H, s), 7,04-7,22 (4H, m)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 272

Se añadió 5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,20 g, 8,98 mmol) a una mezcla de etanol (22 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (11 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 1,66 g de ácido 5-(3-metilbencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



15

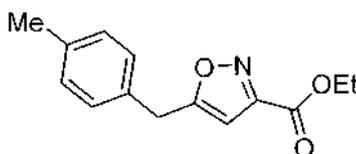
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 2,29 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,57 (1H, s), 7,04-7,14 (3H, m), 7,19-7,28 (1H, m), 13,92 (1H, s a)

20 Ejemplo de Producción de Referencia 273

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 4-metilfenilborónico (173 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

25 Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas y después se enfrió. Se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 130 mg de 5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



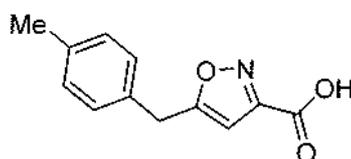
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 2,34 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,41 (2H, c), 6,30 (1H, s), 7,05-7,20 (4H, m)

35

Ejemplo de Producción de Referencia 274

Se añadió 5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,10 g, 8,57 mmol) a una mezcla de etanol (20 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 1,58 g de ácido 5-(4-metilbencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

45

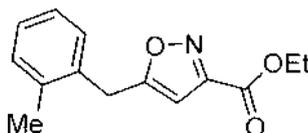


RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 2,28 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,54 (1H, s), 7,12-7,22 (4H, m), 13,91 (1H, s a)

## Ejemplo de Producción de Referencia 275

Se añadieron 5-(dietoxifosforiloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (300 mg, 0,98 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (173 mg, 1,27 mmol) y carbonato potásico (269 mg, 1,95 mmol) a una mezcla de tolueno (4 ml) y agua (1 ml).

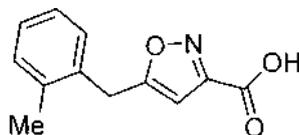
Se le añadieron acetato de paladio (11 mg, 0,05 mmol) y trifenilfosfina (51 mg, 0,19 mmol), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó de 90 a 95 °C durante 4 horas y después se enfrió. Se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 120 mg de 5-(2-metilbencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ (ppm): 1,39 (3H, t), 2,29 (3H, s), 4,11 (2H, s), 4,40 (2H, c), 6,21 (1H, s), 7,08-7,24 (4H, m)

## Ejemplo de Producción de Referencia 276

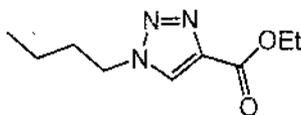
Se añadió 5-(2-metilbencil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,00 g, 8,16 mmol) a una mezcla de etanol (20 ml) y una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (10 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se diluyó con agua y se concentró a presión reducida. El concentrado se hizo ácido añadiendo ácido clorhídrico 1 mol/l a 0 °C y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con éter de petróleo para obtener 1,46 g de ácido 5-(2-metilbencil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



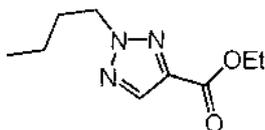
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS) δ (ppm): 2,27 (3H, s), 4,20 (2H, s), 6,48 (1H, s), 7,14-7,24 (4H, m), 13,91 (1H, s a)

## Ejemplo de Producción de Referencia 277

Se añadió hidruro sódico al 60 % (0,29 g, 7,14 mmol) a N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a 50 °C. Se añadió lentamente una solución en N,N-dimetilformamida (3 ml) de 1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 7,14 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después, se le añadió gota a gota 1-bromobutano (1,08 g, 7,85 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,65 g de 1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula:



y 0,24 g de 2-butil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



1-Butil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,95 (t, 3H), 1,34 (tc, 2H), 1,41 (t, 3H), 1,98 (tt, 2H), 4,43 (c, 2H), 4,50 (t, 2H), 8,04

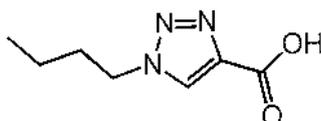
(s, 1H)

2-Butil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,97 (t, 3H), 1,32-1,44 (m, 5H), 1,92 (tt, 2H), 4,40-4,46 (m, 4H), 8,07 (s, 1H)

## 5 Ejemplo de Producción de Referencia 278

Se añadió 1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (0,65 g, 3,30 mmol) a etanol (1 ml) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,23 g, 4,05 mmol) y agua (7 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se concentró a presión reducida para obtener 0,56 g de ácido 1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

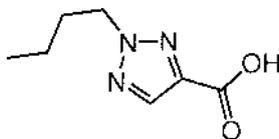


15

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,94 (t, 3H), 1,33 (tc, 2H), 1,98 (tt, 2H), 4,50 (t, 2H), 8,07 (s, 1H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 279

Se añadió 2-butil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (0,24 g, 1,22 mmol) a etanol (0,5, ml) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,08 g, 1,46 mmol) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido al concentrado y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se concentró a presión reducida para obtener 0,17 g de ácido 2-butil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



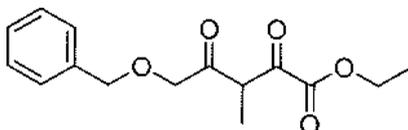
30

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,98 (t, 3H), 1,38 (tc, 2H), 1,95 (tt, 2H), 4,45 (t, 2H), 8,15 (s, 1H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 280

Se disolvieron 1-(2-fenilmetoxi)-2-butanona (1,55 g, 8,70 mmol) y oxalato de dietilo (1,53 g, 10,44 mmol) en etanol (17,4 ml), y la mezcla se enfrió a -10 °C o menos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, aproximadamente 3 g, aproximadamente 8,70 mmol) a la mezcla durante 15 minutos y la mezcla se agitó durante 1 hora y 45 minutos mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente, después se neutralizó con ácido clorhídrico 1 mol/l en refrigeración con hielo-agua, y se extrajo con metil-terc-butil éter. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,60 g de 2,4-dioxo-3-metil-5-(fenilmetoxi)-2-pentanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.

40



45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,23-1,35 (6H, m), 4,09-4,39 (5H, m), 4,54 (2H, s), 7,28-7,43 (5H, m)

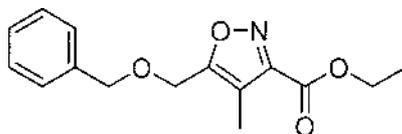
## Ejemplo de Producción de Referencia 281

Se disolvió 2,4-dioxo-3-metil-5-(fenilmetoxi)-2-pentanoato de etilo (800 mg, 2,88 mmol) en etanol (3 ml) y se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (400 mg, 5,76 mmol), y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 5 horas,

50

en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se

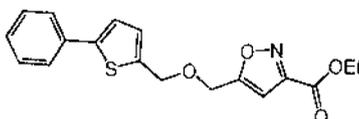
aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 300 mg de 5-benciloximetil-4-metilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,43 (3H, t), 2,21 (3H, s), 4,45 (2H, c), 4,56 (2H, s), 4,62 (2H, s), 7,29-7,41 (5H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 282

10 Se añadieron nitroacetato de etilo (0,56 g, 4,20 mmol), (5-fenil-2-tienilmetil)propargil éter (0,48 g, 2,10 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2] octano (0,05 g, 0,42 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (1 ml). El líquido mixto se calentó y se sometió a reflujo durante 14 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después se lavó con una  
15 solución salina acuosa saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,52 g de 5-(5-fenil-2-tienilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

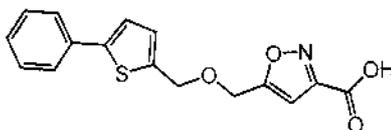


20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42 (t, 3H), 4,45 (c, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,71 (s a, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,28-7,32 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,58-7,60 (2H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 283

25 Se añadió 5-(5-fenil-2-tienilmetoximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,82 g, 2,51 mmol) a etanol (4 ml) y se le añadieron hidróxido potásico (0,17 g, 3,01 mmol) y agua (6,5 ml).

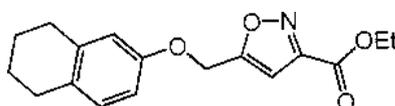
Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,68 g de ácido 5-(5-fenil-2-tienilmetoximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 4,71 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,28-7,32 (1H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,58-7,60 (2H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 284

Se añadieron 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (1,73 g, 10,1 mmol), trifetilfosfina (2,65 g, 10,1 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (1,50 g, 10,1 mmol) a tetrahidrofurano seco (30 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadió gota a gota una solución en tolueno de azodicarboxilato de diisopropilo (40 %, 5,63 g, 11,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se concentró a presión reducida y después el residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,69 g de 5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-  
45 iloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



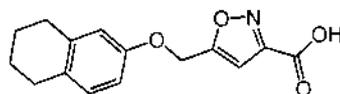
50

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,42 (3H, t), 1,76-1,79 (4H, m), 2,72 (4H, a), 4,44 (2H, c), 5,17 (2H, s), 6,65 (1H, d), 6,69-6,71 (1H, m), 6,74 (1H, s a), 6,99 (1H, d)

Ejemplo de Producción de Referencia 285

5 Se añadió 5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloximetil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (0,69 g, 2,29 mmol) a etanol (3,5 ml), y se le añadieron hidróxido potásico (0,15 g, 2,75 mmol) y agua (5,5 ml).

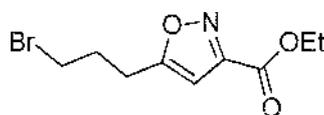
10 Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,59 g de ácido 5-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,76-1,79 (4H, m), 2,72 (4H, a), 5,19 (2H, s), 6,66 (1H, d), 6,69-6,72 (1H, m), 6,79 (1H, s a), 6,99 (1H, d)

20 Ejemplo de Producción de Referencia 286

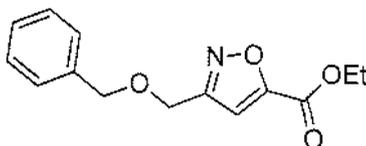
Se añadieron 5-(3-hidroxipropil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (6,37 g, 32 mmol) y tetrabromuro de carbono (15,90 g, 48 mmol) a tetrahidrofurano (200 ml). Se añadió trifenilfosfina (8,39 g, 48 mmol) al líquido mixto durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 2,13 g de 5-(3-bromopropil)isoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, t), 1,82-1,85 (2H, m), 3,01 (2H, t), 3,41-3,44 (2H, m), 4,41 (2H, c), 6,47 (1H, s)

Ejemplo de Producción de Referencia 287

35 Se añadieron benciloxinitroetano (1,81 g, 10 mmol), propionato de etilo (0,98 g, 10 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,30 g, 2,5 mmol) a tetrahidrofurano seco (26 ml). Se añadió carbonato de di-terc-butilo (3,82 g, 17,5 mmol) al líquido mixto y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y después se calentó a 50 °C durante 5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se le añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 1,21 g de 3-benciloximetilisoxazol-5-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

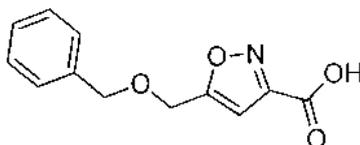


45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,40 (3H, t), 4,43 (2H, c), 4,56 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,00 (1H, s), 7,25-7,38 (5H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 288

50 Se añadió 3-benciloximetilisoxazol-5-carboxilato de etilo (1,21 g, 4.6 mmol) a etanol (30 ml) y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,78 g, 13,9 mmol) y agua (10 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna sobre gel de sílice y se cristalizó

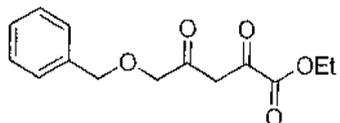
en t-butil metil éter/hexano para obtener 0,49 g de ácido 5-benciloximetilisoazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,25-7,38 (5H, m), 7,12 (1H, d), 4,68 (2H, s), 4,58 (2H, s)

Ejemplo de Producción de Referencia 289

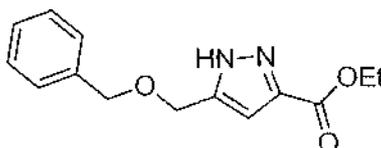
10 Se disolvieron 2-benciloxiacetona (5,15 g, 32,0 mmol) y oxalato de dietilo (4,64 g, 32,0 mmol) en etanol (32 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota etóxido sódico (solución al 20 % en etanol, 10,89 g, 32,0 mmol) a la solución durante 30 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una  
15 solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 6,31 g de 5-benciloxi-2,4-dioxopentanoato de etilo representado por la siguiente fórmula.



20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,37 (3H, t), 4,34 (2H, c), 4,62 (2H, s), 6,67 (1H, s), 7,37-7,39 (5H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 290

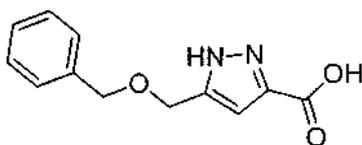
25 Se disolvió 5-benciloxi-2,4-dioxopentanoato de etilo (2,64 g, 10,0 mmol) en etanol (20 ml) y se le añadió monohidrato de hidrazina (0,50 g, 10,0 mmol) y la mezcla se calentó y se sometió a reflujo durante 6 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna  
30 de gel de sílice para obtener 1,65 g de 3-benciloximetilpirazol-5-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



35 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 1,38 (3H, t), 4,38 (2H, c), 4,56 (2H, s), 4,60 (2H, s), 6,81 (1H, s), 7,25-7,37 (5H, m)

Ejemplo de Producción de Referencia 291

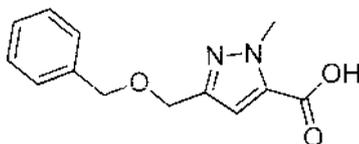
40 Se añadió 3-benciloximetilpirazol-5-carboxilato de etilo (0,58 g, 2,5 mmol) a etanol (10 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido potásico (0,56 g, 10,0 mmol) y agua (2,5 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice y se cristalizó en  
45 t-butil metil éter/hexano para obtener 0,48 g de ácido 5-benciloximetilpirazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



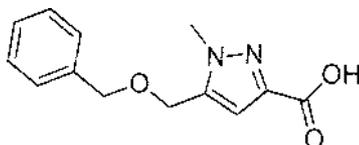
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,25-7,37 (5H, m), 6,83 (1H, d), 4,63 (2H, s), 4,59 (2H, s)

5 Ejemplo de Producción de Referencia 292

Se añadió 3-benciloximetilpirazol-5-carboxilato de etilo (1,26 g, 5,4 mmol) a N,N-dimetilformamida seca (15ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se le añadieron carbonato potásico (0,75 g, 5,4 mmol) y yodometano (1,53 g, 10,8 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en ácido clorhídrico 1 N, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida, después se añadió etanol (25 ml) al residuo y se le añadieron hidróxido potásico (1,51 g, 27,0 mmol) y agua (7 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido se secó a presión reducida para obtener 1,47 g de una mezcla 56:44 de ácido 3-benciloximetil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico representado por la siguiente fórmula:



20 y ácido 5-benciloximetil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



25 La mezcla resultante se sometió a la siguiente reacción según estaba. ácido 3-benciloximetil-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 4,16 (3H, s), 4,54 (2H, s), 4,57 (2H, s), 6,97 (1H, s), 7,33-7,36 (5H, m)

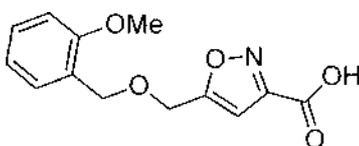
ácido 5-benciloximetil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 3,95 (3H, s), 4,51 (2H, s), 4,53 (2H, s), 6,81 (1H, s), 7,33-7,36 (5H, m)

30

Ejemplo de Producción de Referencia 293

35 Se añadió 5-hidroximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,86 g, 5,0 mmol) a tetrahidrofurano seco (25 ml), en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se le añadió hidruro sódico al 60 % (0,40 g, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió cloruro de 2-metoxibencilo (0,94 g, 6,0 mmol) y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida, después el residuo se añadió a etanol (25 ml), y se le añadió hidróxido sódico 2 N (15 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido se secó a presión reducida para obtener 1,15 g de ácido 5-(2-metoxibenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

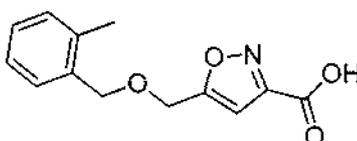


45

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,28-7,35 (m, 2H), 6,87-6,97 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,83 (s, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 294

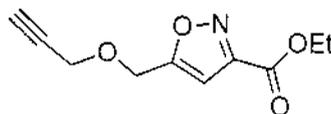
Se añadió 5-hidroxiometilisoxazol-3-carboxilato de etilo (0,86 g, 5,0 mmol) a tetrahidrofurano seco (25 ml), en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se le añadió hidruro sódico al 60 % (0,40 g, 10,0 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió bromuro 2-metilbencilo (1,1 g, 6,0 mmol) y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida, después el residuo se añadió a etanol (25 ml), y se le añadió hidróxido sódico 2 N (15 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido se secó a presión reducida para obtener 1,15 g de ácido 5-(2-metilbenciloximetil)isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,17-7,30 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,31 (s, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 295

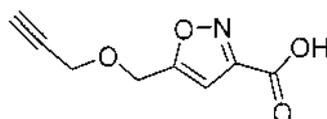
Se añadió 5-hidroxiometilisoxazol-3-carboxilato de etilo (5,14 g, 30,0 mmol) a N,N-dimetilformamida seca (60ml), en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se le añadió hidruro sódico al 60 % (1,32 g, 33,0 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió bromuro de propargilo (3,92 g, 33,0 mmol) y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3,33 g de 5-propargiloximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 6,71 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,43 (2H, c), 4,24 (d, 2H), 2,52 (t, 1H), 4,14 (t, 3H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 296

Se añadió 5-propargiloximetilisoxazol-3-carboxilato de etilo (3,33 g, 15,9 mmol) a etanol (30 ml), y se le añadieron adicionalmente hidróxido de litio (0,77 g, 31,8 mmol) y agua (30 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,88 g de ácido 5-propargiloximetilisoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

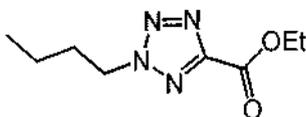


El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

## Ejemplo de Producción de Referencia 297

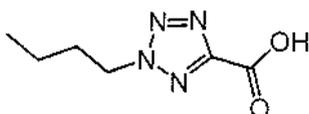
Se añadió sal sódica de 1H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (1,00 g, 6,09 mmol) a dimetilformamida (10 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C. Se añadió gota a gota 1-bromobutano (0,92 g, 6,70 mmol) al líquido mixto, después la mezcla se

calentó a 60 °C y la mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió agua corriente y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada y después se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,59 g de 2-butil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



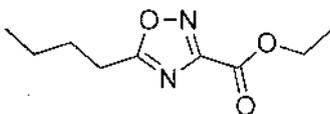
10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,98 (t, 3H), 1,38 (tc, 2H), 1,49 (t, 3H), 1,93 (tt, 2H), 4,54 (c, 2H), 4,75 (t, 2H)  
Ejemplo de Producción de Referencia 298

15 Se añadió 2-butil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etilo (0,59 g, 2,98 mmol) a etanol (1ml), y se le añadieron hidróxido potásico (0,20 g, 3,58 mmol) y agua (7 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,39 g de ácido 2-butil-2H-tetrazol-5-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



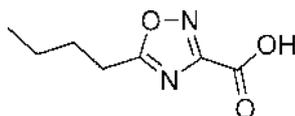
20 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,99 (t, 3H), 1,39 (tc, 2H), 2,08 (tt, 2H), 4,75 (t, 2H)  
Ejemplo de Producción de Referencia 299

25 Se añadieron 2-amino-2-(hidroxiimino) acetato de etilo (4,62 g, 35 mmol) y diisopropiletilamina (7,24 g, 56 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (100 ml). Se añadió cloruro de valerilo (4,22 g, 35 mmol) al líquido mixto a -30 a -20 °C, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se añadió agua enfriada con hielo a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en piridina (120 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después el residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó tres veces con agua. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 3,69 g de 5-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,96 (3H, t), 1,40-1,50 (5H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,98 (2H, t), 4,51 (2H, c)  
Ejemplo de Producción de Referencia 300

45 Se añadieron hidróxido potásico (1,12 g, 20 mmol) y agua (3 ml) a etanol (27 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 5-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxilato de etilo (1,98 g, 10 mmol) al líquido mixto a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua, y después la capa acuosa se lavó con terc-butil metil éter. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,81 g de ácido 5-butil-1,2,4-oxadiazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

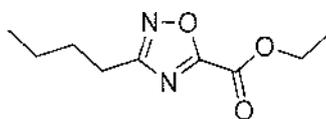


El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

#### 5 Ejemplo de Producción de Referencia 301

Se añadieron N-hidroxi pentanamidina (6,39 g, 55 mmol) y piridina (13,05 g, 165 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (55 ml), y después se añadió clorglioxilato de etilo (11,26 g, 83 mmol) al líquido mixto a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente toda la noche. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo y después la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 7,84 g de 3-butil-1, 2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

15



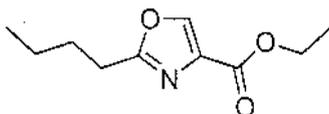
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,95 (3H, t), 1,35-1,43 (2H, m), 1,47 (3H, t), 1,73-1,82 (2H, m), 2,84 (2H, t), 4,53 (2H, c)

20

#### Ejemplo de Producción de Referencia 302

Se añadieron acetato de paladio (28 mg, 0,13 mmol), (2-bifenil)diclohexilfosfina (88 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (1,63 g, 5,0 mmol) a tetrahidrofurano (7 ml). Se añadieron oxazol-4-carboxilato de etilo (0,35 g, 2,5 mmol) y 1-bromobutano (0,69 g, 5,0 mmol) al líquido mixto a temperatura ambiente. El aire en el recipiente de reacción se reemplazó por nitrógeno y después la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 0,19 g de 2-butil-oxazol-4-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.

30



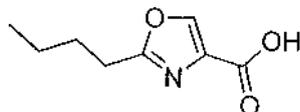
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,93 (3H, t), 1,33-1,43 (5H, m), 1,72-1,81 (2H, m), 2,82 (2H, t), 4,39 (2H, c), 8,14 (1H, s)

35

#### Ejemplo de Producción de Referencia 303

Se añadió 2-butil-oxadiazol-4-carboxilato de etilo (0,19 g, 1,0 mmol) a etanol (2,7 ml). Se añadieron hidróxido potásico (0,11 g, 1,9 mmol) y agua (0,3 ml) al líquido mixto a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en agua, y después la capa acuosa se lavó con terc-butil metil éter. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la capa acuosa y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,10 g de ácido 2-butil-oxazol-4-carboxílico representado por la siguiente fórmula.

45

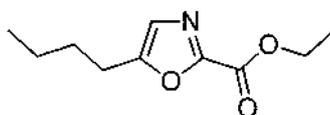


El producto se sometió a la siguiente reacción sin purificación.

50

## Ejemplo de Producción de Referencia 304

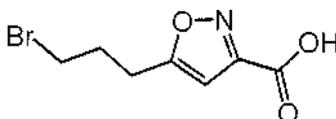
Se añadió clorhidrato de 1-amino-2-hexanona (1,66 g, 11 mmol) a cloroformo (producto de adición de amileno) (22 ml), y después se añadieron clorglioxilato de etilo (1,50 g, 11 mmol) y diisopropiletilamina (3,62 g, 28 mmol) al líquido mixto a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (24 ml), se le añadió cloruro de fosforilo (5,52 g, 36 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 15 horas. Se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción y después la capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se aplicó a una cromatografía en columna de gel de sílice para obtener 1,90 g de 5-butiril-oxazol-2-carboxilato de etilo representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 0,94 (3H, t), 1,34-1,46 (5H, m), 1,64-1,73 (2H, m), 2,74 (2H, t), 4,46 (2H, c), 6,96 (1H, s)

## Ejemplo de Producción de Referencia 305

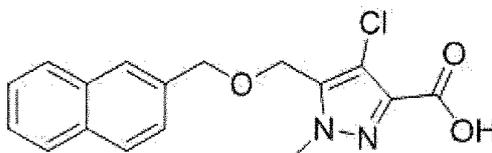
Se añadió 5-(3-bromopropil)-isoxazol-3-carboxilato de etilo (2,10 g, 7,99 mmol) a etanol (6 ml), y se le añadieron hidróxido potásico (0,54 g, 9,60 mmol) y agua (10 ml), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1,70 g de ácido 5-(3-bromopropil)-isoxazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 2,29 (tt, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 6,54 (s, 1H)

## Ejemplo de Producción de Referencia 306

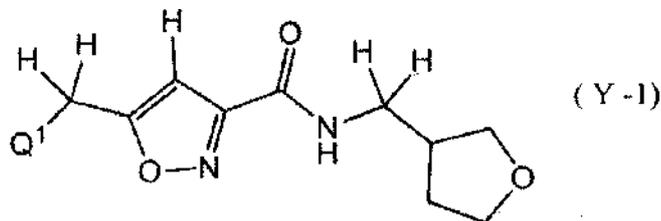
Se añadió 2-naftalenometanol (2,62 g, 10,0 mmol) a tetrahidrofurano seco (25 ml), en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se le añadió hidruro sódico (0,80 g, 20,0 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. Se le añadió 4-cloro-5-clorometil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (2,57 g, 10,9 mmol) y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente, y después la mezcla se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución salina acuosa saturada, y después se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida, después se añadieron etanol (50 ml) y agua (10 ml) al residuo y se le añadió hidróxido potásico (3,06 g, 54,5 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción, la mezcla se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró. El sólido se secó a presión reducida para obtener 0,72 g de ácido 4-cloro-5-(2-naftilmetiloximetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico representado por la siguiente fórmula.



RMN <sup>1</sup>H (CDI<sub>3</sub>, TMS, δ (ppm)): 7,77-7,85 (m, 4H), 7,46-7,51 (m, 3H), 4,67 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,97 (s, 3H)

A continuación, se muestran más adelante ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención.

Un compuesto de amida representado por la fórmula (Y-1),

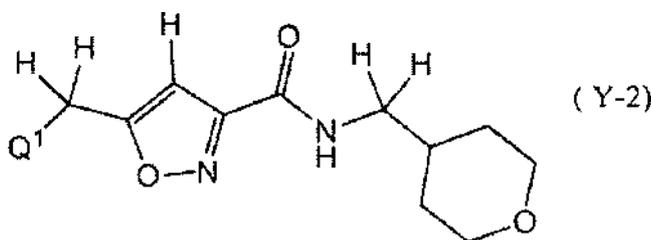


5

en la que Q<sup>1</sup> representa cualquier grupo seleccionado entre el siguiente grupo (Q-1);

Un compuesto de amida representado por la fórmula (Y-2),

10



en la que Q<sup>1</sup> representa cualquier grupo seleccionado entre el siguiente grupo (Q-1);

15 (Grupo Q-1)

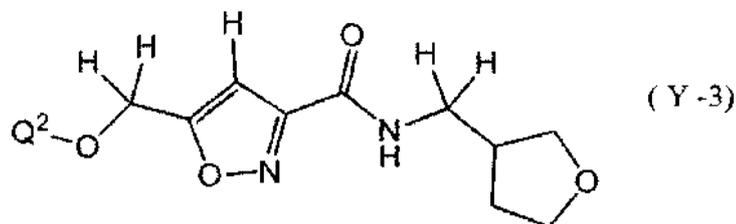
un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 5,5,5-trifluoropentilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 4-fenilbutilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2-fluorobencilo, un grupo 2-(2-fluorofenil)etilo, un grupo 3-(2-fluorofenil)propilo, un grupo 4-(2-fluorofenil)butilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-fluorobencilo, un grupo 2-(3-fluorofenil)etilo, un grupo 3-(3-fluorofenil)propilo, un grupo 4-(3-fluorofenil)butilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 2-(4-fluorofenil)etilo, un grupo 3-(4-fluorofenil)propilo, un grupo 4-(4-fluorofenil)butilo, un grupo 2-(4-fluorofenil)etilo, un grupo 2-(2-clorofenil)etilo, un grupo 3-(2-clorofenil)propilo, un grupo 4-(2-clorofenil)butilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 3-clorobencilo, un grupo 2-(3-clorofenil)etilo, un grupo 3-(3-clorofenil)propilo, un grupo 4-(3-clorofenil)butilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 2-(4-clorofenil)etilo, un grupo 3-(4-clorofenil)propilo, un grupo 4-(4-clorofenil)butilo, un grupo 2-bromofenilo, un grupo 2-bromobencilo, un grupo 2-(2-bromofenil)etilo, un grupo 3-(2-bromofenil)propilo, un grupo 4-(2-bromofenil)butilo, un grupo 3-bromofenilo, un grupo 3-bromobencilo, un grupo 2-(3-bromofenil)etilo, un grupo 3-(3-bromofenil)propilo, un grupo 4-(3-bromofenil)butilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 4-bromobencilo, un grupo 2-(4-bromofenil)etilo, un grupo 3-(4-bromofenil)propilo, un grupo 4-(4-bromofenil)butilo, un grupo 3-bromo-5-fluorofenilo, un grupo 3-bromo-5-fluorobencilo, un grupo 2-(3-bromo-5-fluorofenil)etilo, un grupo 3-(3-bromo-5-fluorofenil)propilo, un grupo 4-(3-bromo-5-fluorofenil)butilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-trifluorometilbencilo, un grupo 2-(2-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 3-(2-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 4-(2-trifluorometilfenil)butilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometilbencilo, un grupo 2-(3-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 3-(3-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 4-(3-trifluorometilfenil)butilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-trifluorometilbencilo, un grupo 2-(4-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 3-(4-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 4-(4-trifluorometilfenil)butilo, un grupo 2-trifluorometoxifenilo, un grupo 2-trifluorometoxibencilo, un grupo 2-(2-trifluorometoxifenil)etilo, un grupo 3-(2-trifluorometoxifenil)propilo, un grupo 4-(2-trifluorometoxifenil)butilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxibencilo, un grupo 2-(3-trifluorometoxifenil)etilo, un grupo 3-(3-trifluorometoxifenil)propilo, un grupo 4-(3-trifluorometoxifenil)butilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxibencilo, un grupo 2-(4-trifluorometoxifenil)etilo, un grupo 3-(4-trifluorometoxifenil)propilo, un grupo 4-(4-trifluorometoxifenil)butilo, un grupo 2-trifluorometilsulfanilfenilo, un grupo 2-trifluorometilsulfanilbencilo, un grupo 2-(2-trifluorometilsulfanilfenil)etilo, un grupo 3-(2-trifluorometilsulfanilfenil)propilo, un grupo 4-(2-trifluorometilsulfanilfenil)butilo, un grupo 3-trifluorometilsulfanilfenilo, un grupo 3-trifluorometilsulfanilbencilo, un grupo 2-(3-trifluorometilsulfanilfenil)etilo, un grupo 3-(3-trifluorometilsulfanilfenil)propilo, un grupo 4-(3-trifluorometilsulfanilfenil)butilo, un grupo 4-trifluorometilsulfanilfenilo, un grupo 4-trifluorometilsulfanilbencilo, un grupo 2-(4-trifluorometilsulfanilfenil)etilo, un grupo 3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)propilo, un grupo 4-(4-trifluorometilsulfanilfenil)butilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-(1-naftil)etilo, un grupo 3-(1-naftil)propilo, un grupo 4-(1-naftil)butilo, un grupo 2-naftilo, un grupo 2-naftilmetilo, un grupo 2-(2-naftil)etilo, un grupo 3-(2-naftil)propilo, un grupo 8-fluoro-2-naftilo, un grupo (8-fluoro-2-naftil)metilo, un grupo 2-(8-fluoro-2-naftil)etilo, un grupo 3-(8-fluoro-2-naftil)propilo, un grupo 8-cloro-2-naftilo, un grupo (8-cloro-2-naftil)metilo, un grupo 2-(8-cloro-2-naftil)etilo, un grupo 3-(8-cloro-2-naftil)propilo, un grupo 8-

50

bromo-2-naftilo, un grupo (8-bromo-2-naftil)metilo, un grupo 2-(8-bromo-2-naftil)etilo y un grupo 3-(8-bromo-2-naftil)propilo.

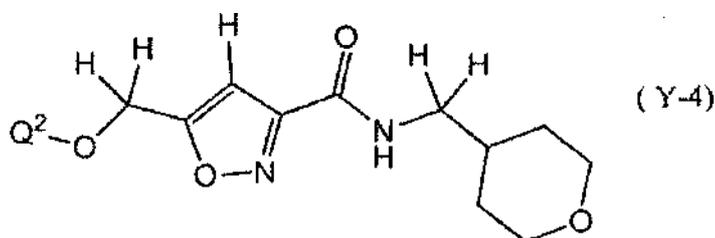
Un compuesto de amida representado por la fórmula (Y-3),

5



en la que Q<sup>2</sup> representa cualquier grupo seleccionado entre el siguiente grupo (Q-2);

10 Un compuesto de amida representado por la fórmula (Y-4),



en la que Q<sup>2</sup> representa cualquier grupo seleccionado entre el siguiente grupo (Q-2);

15

(Grupo Q-2)

un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 4,4,4-triflorobutilo, un grupo fenilo, un grupo bencilo, un grupo 2-feniletilo, un grupo 3-fenilpropilo, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2-fluorobencilo, un grupo 2-(2-fluorofenil)etilo, un grupo 3-(2-fluorofenil)propilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 3-fluorobencilo, un grupo 2-(3-fluorofenil)etilo, un grupo 3-(3-fluorofenil)propilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-fluorobencilo, un grupo 2-(4-fluorofenil)etilo, un grupo 3-(4-fluorofenil)propilo, un grupo 2-clorofenilo, un grupo 2-clorobencilo, un grupo 2-(2-clorofenil)etilo, un grupo 3-(2-clorofenil)propilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 3-clorobencilo, un grupo 2-(3-clorofenil)etilo, un grupo 3-(3-clorofenil)propilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 2-(4-clorofenil)etilo, un grupo 3-(4-clorofenil)propilo, un grupo 2-bromofenilo, un grupo 2-bromobencilo, un grupo 2-(2-bromofenil)etilo, un grupo 3-(2-bromofenil)propilo, un grupo 3-bromofenilo, un grupo 3-bromobencilo, un grupo 2-(3-bromofenil)etilo, un grupo 3-(3-bromofenil)propilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 4-bromobencilo, un grupo 2-(4-bromofenil)etilo, un grupo 3-(4-bromofenil)propilo, un grupo 3-bromo-5-fluorofenilo, un grupo 3-bromo-5-fluorobencilo, un grupo 2-(3-bromo-5-fluorofenil)etilo, un grupo 3-(3-bromo-5-fluorofenil)propilo, un grupo 2-trifluorometilfenilo, un grupo 2-trifluorometilbencilo, un grupo 2-(2-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 3-(2-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 3-trifluorometilbencilo, un grupo 2-(3-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 3-(3-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 4-trifluorometilfenilo, un grupo 4-trifluorometilbencilo, un grupo 2-(4-trifluorometilfenil)etilo, un grupo 3-(4-trifluorometilfenil)propilo, un grupo 2-trifluorometoxifenilo, un grupo 2-trifluorometoxibencilo, un grupo 2-(2-trifluorometoxifenil)etilo, un grupo 3-(2-trifluorometoxifenil)propilo, un grupo 3-trifluorometoxifenilo, un grupo 3-trifluorometoxibencilo, un grupo 2-(3-trifluorometoxifenil)etilo, un grupo 3-(3-trifluorometoxifenil)propilo, un grupo 4-trifluorometoxifenilo, un grupo 4-trifluorometoxibencilo, un grupo 2-(4-trifluorometoxifenil)etilo, un grupo 3-(4-trifluorometoxifenil)propilo, un grupo 2-trifluorometilsulfanilfenilo, un grupo 2-trifluorometilsulfanilbencilo, un grupo 2-(2-trifluorometilsulfanilfenil)etilo, un grupo 3-(2-trifluorometilsulfanilfenil)propilo, un grupo 3-trifluorometilsulfanilfenilo, un grupo 3-trifluorometilsulfanilbencilo, un grupo 2-(3-trifluorometilsulfanilfenil)etilo, un grupo 3-(3-trifluorometilsulfanilfenil)propilo, un grupo 4-trifluorometilsulfanilfenilo, un grupo 4-trifluorometilsulfanilbencilo, un grupo 2-(4-trifluorometilsulfanilfenil)etilo, un grupo 3-(4-trifluorometilsulfanilfenil)propilo, un grupo 1-naftilo, un grupo 1-naftilmetilo, un grupo 2-(1-naftil)etilo, un grupo 3-(1-naftil)propilo, un grupo 2-naftilo, un grupo 2-naftilmetilo, un grupo 2-(2-naftil)etilo, un grupo 3-(2-naftil)propilo, un grupo 8-fluoro-2-naftilo, un grupo (8-fluoro-2-naftil)metilo, un grupo 2-(8-fluoro-2-naftil)etilo, un grupo 3-(8-fluoro-2-naftil)propilo, un grupo 8-cloro-2-naftilo, un grupo (8-cloro-2-naftil)metilo, un grupo 2-(8-cloro-2-naftil)etilo, un grupo 3-(8-cloro-2-naftil)propilo, un grupo 8-bromo-2-naftilo, un grupo (8-bromo-2-naftil)metilo, un grupo 2-(8-bromo-2-naftil)etilo y un grupo 3-(8-bromo-2-naftil)propilo.

A continuación, se muestran ejemplos de formulación. Estos son según la invención en la medida en que usan compuestos de los Ejemplos de Producción 13 a 42, 58 a 234 o 236 a 325. En el presente documento, la parte significa parte en peso.

50

Ejemplo de formulación 1

20 partes de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325 se disuelven en 65 partes de xileno y 15 partes de Sorpol 3005X (una marca registrada de TOHO Chemical Industry Co., Ltd.) se añaden, y después la mezcla se mezcla bien con agitación para obtener un concentrado emulsionable.

Ejemplo de formulación 2

10 Se añaden 5 partes de Sorpol 3005X a 40 partes de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descrita en los ejemplos de formulación 1 a 325 y la mezcla se mezcla bien. 32 partes de Carplex n.º 80 (óxido de silicio hidratado sintético, una marca registrada de Shionogi & Co., Ltd.) y 23 partes de tierra de diatomeas de malla de 300 se añaden a la misma, y la mezcla se mezcla con agitación con una licuadora de zumo para obtener un polvo humectable.

Ejemplo de formulación 3

1,5 partes de uno cualquiera de los compuesto de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325 y 1 parte de Tokuseal GUN (óxido de silicio hidratado sintético, fabricado por Tokuyama Corporation), 2 partes de Reax 85A (sulfonato de lignina de sodio fabricada por West Vaco Chemicals), 30 partes de Bentonita Fuji (bentonita, fabricada por HOJUN., Co. Ltd.) y 65,5 partes de arcilla Shokozan A (arcilla de caolín, fabricada por SHOKOZAN MINING Co., Ltd.) se pulverizan bien y se mezclan, y se añade agua a la misma. La mezcla se amasa bien, después se granula mediante un granulador por extrusión y se seca para obtener gránulos al 1,5 %.

Ejemplo de formulación 4

10 partes de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325, 10 partes de fenilxililetano y 0,5 partes de SUMIDUR L-75 (diisocianato de tolieno, fabricado por Sumitomo Bayer Urethane Co., Ltd.) se mezclan, después se añaden a 20 partes de una solución acuosa de goma arábiga al 10 %, y la mezcla se agita con un homomezclador para obtener una emulsión con un tamaño de partícula promedio de 20 µm. Se añaden 2 partes de etilenglicol a la misma, y la mezcla se agita adicionalmente en un baño caliente a una temperatura de 60 °C durante 24 horas para obtener una suspensión de microcápsulas.

35 Por otro lado, 0,2 partes de goma de xantano y 1,0 partes de VEEGUM R (silicato de aluminio magnesio, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) se dispersan en 56,3 partes de agua con iones intercambiados para obtener una solución espesante. Después, 42,5 partes de la suspensión de microcápsulas y 57,5 partes de la solución espesante se mezclan para obtener una formulación de microcápsulas.

Ejemplo de formulación 5

40 10 partes de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325 y 10 partes de fenilxililetano se mezclan y se añaden después a 20 partes de una solución acuosa de polietilenglicol al 10 %, y la mezcla se agita con un homomezclador para obtener una emulsión con un tamaño de partícula promedio de 3 µm. Por otro lado, 0,2 partes de goma de xantano y 1,0 partes de VEEGUM R (silicato de aluminio magnesio, fabricado por Sanyo Chemical Industries, Ltd.) se dispersan en 58,8 partes de agua con iones intercambiados para obtener una solución espesante. Después, 40 partes de la solución de emulsión y 60 partes de la solución espesante se mezclan para obtener un fluido.

Ejemplo de formulación 6

50 3 partes de Carplex n.º 80 (óxido de silicio hidratado sintético, una marca registrada de Shionogi & Co., Ltd.), 0,3 partes de PAP (una mezcla de monoisopropil fosfato y diisopropil fosfato) y 91,7 partes de talco (malla de 300) se añaden a 5 partes de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325, y la mezcla se mezcla con agitación con una licuadora de zumo para obtener una formulación de polvo.

Ejemplo de formulación 7

60 0,1 partes de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325 se disuelven en 10 partes de alcohol de isopropilo, y la solución se mezcla con 89,9 partes de queroseno desodorizado para obtener una formulación de petróleo.

Ejemplo de formulación 8

65 1 parte de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325, 5 partes de diclorometano y 34 partes de queroseno desodorizado se mezclan y se disuelven y se rellenan en

un recipiente de aerosoles, y se instala una parte de válvula. Después, 60 partes de propulsor energético (gas licuado de petróleo) se introducen en ellos bajo presión a través de la parte de la válvula para obtener un aerosol basado en petróleo.

5 Ejemplo de formulación 9

Una solución mezclada de 0,6 partes de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325, 5 partes de xileno, 3,4 partes de queroseno desodorizado y 1 parte de ATMOS 300 (emulsionante, una marca registrada de Atlas Chemical, Inc.) y 50 partes de agua se rellenan en un recipiente de aerosoles, y 40 partes de propulsor energético (gas licuado de petróleo) se introducen en el mismo bajo presión a través de la parte de la válvula para obtener un aerosol acuoso.

Ejemplo de formulación 10

15 0,3 g de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325 se disuelven en 20 ml de acetona, y la solución se mezcla de manera uniforme con agitación con 99,7 g de un material base para incienso (obtenido mediante la mezcla de polvo Tabu, orujo de Pyrethrum y virutas de madera en una proporción de 4:3:3). Después, 100 ml de agua se añaden a la misma, y la mezcla se amasa exhaustivamente, se moldea y se seca para obtener incienso insecticida.

20 Ejemplo de formulación 11

0,8 g de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325 y 0,4 g de piperonilo butóxido se disuelven añadiendo acetona, y el volumen total se ajusta a 10 ml con acetona. Después, 0,5 ml de esta solución se impregnan de manera uniforme en un material base para una estera de insecticida para calefacción eléctrica (una placa obtenida mediante endurecimiento de fibrillas de una mezcla de linteres de algodón y pulpa) con un tamaño de 2,5 cm x 1,5 cm y un espesor de 0,3 cm para obtener una esterilla de insecticida para calefacción eléctrica.

30 Ejemplo de formulación 12

3 partes de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325 se disuelven en 97 partes de queroseno desodorizado para obtener una formulación líquida y se vierte en un vaso hecho de cloruro de vinilo. Un núcleo de absorción de líquido cuya parte superior puede calentarse mediante un calentador (se endurece un polvo inorgánico con un aglutinante y se sinteriza) se inserta en el interior para obtener una parte que se utilizará para un aparato de transpiración térmica de tipo núcleo central de absorción de líquido.

40 Ejemplo de formulación 13

100 mg de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325 se disuelven en una cantidad apropiada de acetona, y la solución se impregna en una placa de cerámica porosa con un tamaño de 4,0 cm x 4,0 cm y 1,2 cm de espesor para obtener un agente humeante de tipo calefacción.

45 Ejemplo de formulación 14

100 µg de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descrita en los ejemplos de formulación 1 a 325 se disuelven en una cantidad apropiada de acetona, y la solución se aplica de manera uniforme a un papel de filtro con un tamaño de 2 cm x 2 cm y un espesor de 0,3 mm y después se seca al aire para eliminar la acetona para obtener un agente volátil para su uso a temperatura ambiente.

50 Ejemplo de formulación 15

10 partes de uno cualquiera de los compuestos de la presente invención descritos en los ejemplos de formulación 1 a 325, 35 partes de carbón blanco que contiene 50 partes de sal de amonio de sulfato de polioxitileno alquilo y 55 partes de agua se mezclan y se pulverizan finamente mediante un método de pulverización húmeda para obtener una formulación.

A continuación, el efecto de control de la plaga de artrópodos del compuesto de la presente invención se muestra como ejemplos de ensayo.

Ejemplo de ensayo 1

Las formulaciones de los compuestos de la presente invención (10), (11), (12), (13), (14), (15), (19), (20), (21), (22), (23), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (36), (37), (38), (43), (63), (64), (65), (113), (114), (118), (119), (131), (139), (140), (141), (143), (146), (149), (158), (240), (290), (332), (334) y (337) obtenidas en el ejemplo

de formulación 7 se diluyeron con un líquido mezclado de alcohol de isopropilo/queroseno desodorizado = 1/9, para tener una concentración del principio activo del 2,0 % en p/v, para preparar una solución de fármaco de ensayo.

5 Diez *Blatella germanica* (5 machos y 5 hembras) se liberaron en un recipiente de ensayo (8,75 cm de diámetro, 7,5 cm de altura y el fondo hecho de alambre metálico de malla 16) con la pared interna sobre la cual se aplicó mantequilla, y el recipiente se colocó sobre el fondo de una cámara de ensayo (fondo: 46 cm x 46 cm, altura: 70 cm). A partir de una altura de 60 cm por encima de la superficie superior del recipiente, se pulverizaron 1,5 ml de la solución de fármaco de ensayo usando una pistola de pulverización (una presión de pulverizado de 0,42 kg/cm<sup>2</sup>).  
10 Treinta segundos tras el pulverizado, el recipiente se sacó de la cámara de ensayo y, tras 2 minutos, 5 minutos y 15 minutos, se contó el número de insectos muertos para obtener una tasa de mortalidad. La tasa de mortalidad se calculó mediante la siguiente ecuación.

Tasa de mortalidad (%) = (Número de insectos muertos/Número de insectos de ensayo) x 100

15 Como resultado, en el tratamiento con los compuestos de la presente invención (10), (11), (12), (13), (14), (15), (19), (20), (21), (22), (23), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (36), (37), (38), (43), (63), (64), (65), (113), (114), (118), (119), (131), (139), (140), (141), (143), (146), (149), (158), (240), (290), (332), (334) y (337), la tasa de mortalidad de los insectos del ensayo en 15 minutos fue del 80 % o más.

#### 20 Ejemplo de ensayo 2

Las formulaciones de los compuestos de la presente invención (66), (67), (68), (69), (70), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (82), (83), (84), (85), (88), (89), (90), (91), (92), (93), (94), (97), (98), (99), (100), (103), (104), (105), (106), (109), (110), (111), (112), (120), (121), (122), (124), (132), (133), (134), (149), (165), (169), (170), (172), (174), (175), (176), (177), (178), (180), (184), (186), (190), (194), (195), (196), (198), (200), (204), (210), (211), (213), (217), (221), (226), (228), (230), (234), (235), (239), (240), (246), (252), (253), (255), (257), (258), (260), (261), (263), (264), (265), (266), (267), (268), (270), (274), (276), (277), (278), (282), (286), (290), (294), (298), (305), (306), (309), (312), (313), (314), (317), (318), (319), (321), (322), (324), (325), (327), (328), (329), (332), (334), (336) y (338) obtenidas en el ejemplo de formulación 7 se diluyeron con un líquido mezclado de alcohol de isopropilo/queroseno desodorizado = 1/9, para tener una concentración del principio activo del 0,1% en p/v, para preparar una solución de fármaco de ensayo.

35 Diez *Blatella germanica* (5 machos y 5 hembras) se liberaron en un recipiente de ensayo (8,75 cm de diámetro, 7,5 cm de altura y el fondo hecho de alambre metálico de malla 16) con la pared interna sobre la cual se aplicó mantequilla, y el recipiente se colocó sobre el fondo de una cámara de ensayo (fondo: 46 cm x 46 cm, altura: 70 cm). A partir de una altura de 60 cm por encima de la superficie superior del recipiente, se pulverizaron 1,5 ml de la solución de fármaco de ensayo usando una pistola de pulverización (una presión de pulverizado de 0,42 kg/cm<sup>2</sup>). Treinta segundos tras el pulverizado, el recipiente se sacó de la cámara de ensayo y, tras 2 minutos, 5 minutos y 15 minutos, se contó el número de insectos muertos para obtener una tasa de mortalidad. La tasa de mortalidad se  
40 calculó mediante la siguiente ecuación.

Tasa de mortalidad (%) = (Número de insectos muertos/Número de insectos de ensayo) x 100

45 Como resultado, en el tratamiento con los compuestos de la presente invención (66), (67), (68), (69), (70), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (82), (83), (84), (85), (88), (89), (90), (91), (92), (93), (94), (97), (98), (99), (100), (103), (104), (105), (106), (109), (110), (111), (112), (120), (121), (122), (124), (132), (133), (134), (149), (165), (169), (170), (172), (174), (175), (176), (177), (178), (180), (184), (186), (190), (194), (195), (196), (198), (200), (204), (210), (211), (213), (217), (221), (226), (228), (230), (234), (235), (239), (240), (246), (252), (253), (255), (257), (258), (260), (261), (263), (264), (265), (266), (267), (268), (270), (274), (276), (277), (278), (282), (286), (290), (294), (298), (305), (306), (309), (312), (313), (314), (317), (318), (319), (321), (322), (324), (325), (327), (328), (329), (332), (334), (336) y (338) obtenidos en el ejemplo de formulación 7, la tasa de mortalidad de los insectos de ensayo en 15 minutos fue del 80 % o más.

#### 55 Ejemplo de ensayo 3

60 Las formulaciones de los compuestos de la presente invención (11), (13), (14), (15), (20), (21), (22), (26), (27), (30), (33), (34), (36), (63), (64), (65), (113), (118), (119), (120), (131), (132), (139), (140), (141), (143), (146), (150), (158), (159), (160), (169), (176), (213), (235), (240), (242), (264), (290), (332) y (334) obtenidas en el ejemplo de formulación 7 se diluyeron con un líquido mezclado de alcohol de isopropilo/queroseno desodorizado = 1/9, para tener una concentración del principio activo del 2,0 % en p/v, para preparar una solución de fármaco de ensayo.

65 Diez *Musca domestica* adultas (cinco machos y cinco hembras) se liberaron en una taza de polietileno (diámetro de fondo: 10,6 cm) y la taza se cubrió con una gasa de nailon de malla 16. La taza de polietileno se colocó sobre el fondo de una cámara de ensayo (fondo: 46 cm x 46 cm, altura: 70 cm). A partir de una altura de 30 cm por encima de la superficie superior de la taza de polietileno, se pulverizaron 0,5 ml de la solución de fármaco de ensayo usando una pistola de pulverización (una presión de pulverizado de 0,9 kg/cm<sup>2</sup>). Inmediatamente después del pulverizado, la

taza se sacó de la cámara de ensayo y, tras 2 minutos, 5 minutos y 15 minutos, se contó el número de insectos muertos para obtener una tasa de mortalidad. La tasa de mortalidad se calculó mediante la siguiente ecuación.

Tasa de mortalidad (%) = (Número de insectos muertos/Número de insectos de ensayo) x 100

5 Como resultado, en el tratamiento con los compuestos de la presente invención (11), (13), (14), (15), (20), (21), (22), (26), (21), (30), (33), (34), (36), (63), (64), (65), (113), (118), (119), (120), (131), (132), (139), (140), (141), (143), (146), (150), (158), (159), (160), (169), (176), (213), (235), (240), (242), (264), (290), (332) y (334), la tasa de mortalidad de los insectos del ensayo en 15 minutos fue del 80 % o más.

10 Ejemplo de ensayo 4

15 Las formulaciones de los compuestos de la presente invención (11), (12), (13), (14), (15), (18), (20), (21), (22), (23), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (40), (43), (47), (48), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (82), (83), (84), (85), (88), (89), (90), (91), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (103), (104), (105), (106), (107), (108), (109), (110), (111), (112), (113), (114), (117), (118), (119), (120), (121), (122), (123), (124), (125), (131), (132), (133), (134), (135), (136), (137), (138), (139), (140), (141), (143), (145), (146), (147), (148), (149), (150), (158), (159), (160), (161), (162), (163), (169), (171), (170), (172), (174), (175), (176), (177), (178), (179), (180), (181), (182), (183), (184), (185), (186), (187), (188), (189), (190), (191), (192), (193), (194), (195), (196), (197), (198), (199), (200), (201), (202), (203), (204), (209), (210), (211), (213), (217), (221), (226), (227), (228), (229), (230), (231), (232), (233), (234), (235), (236), (237), (238), (239), (240), (240), (241), (242), (244), (245), (246), (247), (248), (249), (250), (251), (252), (253), (254), (255), (256), (257), (258), (259), (260), (261), (262), (263), (264), (265), (266), (267), (268), (269), (270), (271), (272), (273), (274), (275), (276), (277), (278), (282), (286), (290), (294), (295), (296), (297), (298), (299), (300), (305), (306), (307), (308), (309), (312), (313), (314), (315), (316), (317), (318), (319), (320), (321), (322), (323), (324), (325), (327), (328), (329), (332), (333), (334), (335), (336), (337) y (338) obtenidas en el ejemplo de formulación 7 se diluyeron con un líquido mezclado de alcohol de isopropilo/queroseno desodorizado = 1/9, para tener una concentración del principio activo del 0,1% en p/v, para preparar una solución de fármaco de ensayo.

30 Diez *Culex pipiens pallens* se liberaron en una taza de polietileno (diámetro de fondo: 10,6 cm) y la taza se cubrió con una gasa de nailon de malla 16. La taza de polietileno se colocó sobre el fondo de una cámara de ensayo (fondo: 46 cm x 46 cm, altura: 70 cm). A partir de una altura de 30 cm por encima de la superficie superior de la taza de polietileno, se pulverizaron 0,5 ml de la solución de fármaco de ensayo usando una pistola de pulverización (una presión de pulverizado de 0,4 kg/cm<sup>2</sup>). Inmediatamente después del pulverizado, la taza se sacó de la cámara de ensayo y, tras 2 minutos, 5 minutos y 15 minutos, se contó el número de insectos muertos para obtener una tasa de mortalidad. La tasa de mortalidad se calculó mediante la siguiente ecuación.

Tasa de mortalidad (%) = (Número de insectos muertos/Número de insectos de ensayo) x 100

40 Como resultado, en el tratamiento con los compuestos de la presente invención (11), (12), (13), (14), (15), (18), (20), (21), (22), (23), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (40), (43), (47), (48), (63), (64), (65), (66), (67), (68), (69), (70), (71), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (82), (83), (84), (85), (88), (89), (90), (91), (92), (93), (94), (95), (96), (97), (98), (99), (100), (103), (104), (105), (106), (107), (108), (109), (110), (111), (112), (113), (114), (117), (118), (119), (120), (121), (122), (123), (124), (125), (131), (132), (133), (134), (135), (136), (137), (138), (139), (140), (141), (143), (145), (146), (147), (148), (149), (150), (158), (159), (160), (161), (162), (163), (169), (171), (170), (172), (174), (175), (176), (177), (178), (179), (180), (181), (182), (183), (184), (185), (186), (187), (188), (189), (190), (191), (192), (193), (194), (195), (196), (197), (198), (199), (200), (201), (202), (203), (204), (209), (210), (211), (213), (217), (221), (226), (227), (228), (229), (230), (231), (232), (233), (234), (235), (236), (237), (238), (239), (240), (240), (241), (242), (244), (245), (246), (247), (248), (249), (250), (251), (252), (253), (254), (255), (256), (257), (258), (259), (260), (261), (262), (263), (264), (265), (266), (267), (268), (269), (270), (271), (272), (273), (274), (275), (276), (277), (278), (282), (286), (290), (294), (295), (296), (297), (298), (299), (300), (305), (306), (307), (308), (309), (312), (313), (314), (315), (316), (317), (318), (319), (320), (321), (322), (323), (324), (325), (327), (328), (329), (332), (333), (334), (335), (336), (337) y (338), la tasa de mortalidad de los insectos del ensayo en 15 minutos fue del 80 % o más.

55 Ejemplo de ensayo 5

60 Cada una de las formulaciones de los compuestos de la presente invención (9), (22), (26), (34), (54), (66), (67), (68), (69), (72), (76), (79), (82), (84), (90), (100), (105), (121), (132), (150), (176), (195), (200), (234), (246), (252), (260), (264), (266), (267), (268), (270), (271), (274), (275), (278), (282), (286), (290), (294), (299), (305), (306), (308), (309), (313), (314), (315), (319), (321), (322), (324), (325), (333) y (335) obtenidos en el ejemplo de formulación 15 se diluyó con agua, para tener una concentración del principio activo de 500 ppm, para preparar una solución de fármaco de ensayo.

65 Se pulverizó un papel de filtro que tenía un diámetro de 5,5 cm sobre el fondo de una taza de polietileno que tenía el mismo diámetro y se añadieron gota a gota 0,7 ml de la solución del fármaco de ensayo sobre el papel de filtro, y se

colocaron 30 mg de sacarosa de manera uniforme como cebo. En la taza de polietileno, se liberaron 10 imagos hembra de *Musca domestica*, y la taza se selló con una tapa. Después de 24 horas, se examinó la vida y la muerte de *Musca domestica*, y se calculó la tasa de mortalidad. La tasa de mortalidad se calculó mediante la siguiente ecuación.

5 Tasa de mortalidad de insectos (%) = (números de insectos muertos/números de insectos evaluados) x 100

10 Como resultado, en el tratamiento con los compuestos de la presente invención (9), (22), (26), (34), (54), (66), (67), (68), (69), (72), (76), (79), (82), (84), (90), (100), (105), (121), (132), (150), (176), (195), (200), (234), (246), (252), (260), (264), (266), (267), (268), (270), (271), (274), (275), (278), (282), (286), (290), (294), (299), (305), (306), (308), (309), (313), (314), (315), (319), (321), (322), (324), (325), (333) y (335), la tasa de mortalidad fue del 90 % o más.

#### Ejemplo de ensayo 6

15 Cada una de las formulaciones de los compuestos de la presente invención (39), (63), (71), (72), (92), (93), (95), (106), (150), (171), (170), (181), (182), (183), (187), (188), (189), (190), (191), (192), (200), (201), (201), (234), (246), (290) y (299) obtenidos en el ejemplo de formulación 15 se diluyó con agua, para tener una concentración del principio activo de 500 ppm, para preparar una solución de fármaco de ensayo.

20 20 larvas de *Culex pipiens pallens* en último estadio se liberaron en un líquido al que se añadieron 0,7 ml de la solución de fármaco de ensayo anterior a 100 ml de agua con iones intercambiados (una concentración del principio activo de 3,5 ppm). Un día después, se examinó la vida y la muerte de *Culex pipiens pallens*, y se calculó la tasa de mortalidad. La tasa de mortalidad se calculó mediante la siguiente ecuación.

25 Tasa de mortalidad de insectos (%) = (números de insectos muertos/números de insectos evaluados) x 100

30 Como resultado, en el tratamiento con los compuestos de la presente invención (39), (63), (71), (72), (92), (93), (95), (106), (150), (171), (170), (181), (182), (183), (187), (188), (189), (190), (191), (192), (200), (201), (234), (246), (290) y (299), la tasa de mortalidad fue del 90 % o más.

#### Ejemplo de ensayo 7

35 Cada una de las formulaciones de los compuestos de la presente invención (20), (21), (39), (63), (70), (73), (76), (77), (78), (91), (92), (93), (95), (96), (105), (106), (119), (146), (150), (167), (171), (170), (181), (182), (183), (187), (188), (189), (190), (191), (192), (198), (199), (200), (201), (252), (258), (260), (282), (315) y (332) obtenidos en el ejemplo de formulación 15 se diluyeron con agua, para tener una concentración del principio activo de 500 ppm, para preparar una solución de fármaco de ensayo.

40 20 larvas de *Culex pipiens pallens* en último estadio se liberaron en un líquido al que se añadieron 0,7 ml de la solución de fármaco de ensayo anterior a 100 ml de agua con iones intercambiados (una concentración del principio activo de 3,5 ppm). Ocho días después, se examinó la vida y la muerte de *Culex pipiens pallens*, y se calculó la tasa de mortalidad. La tasa de mortalidad se calculó mediante la siguiente ecuación.

45 Tasa de mortalidad de insectos (%) = (números de insectos muertos/números de insectos evaluados) x 100

50 Como resultado, en el tratamiento con los compuestos de la presente invención (20), (21), (39), (63), (70), (73), (76), (77), (78), (91), (92), (93), (95), (96), (105), (106), (119), (146), (150), (167), (171), (170), (181), (182), (183), (187), (188), (189), (190), (191), (192), (198), (199), (200), (201), (252), (258), (260), (282), (315) y (332), la tasa de mortalidad fue del 90 % o más.

#### Ejemplo de ensayo 8

55 Cada una de las formulaciones de los compuestos de la presente invención (65), (73), (81), (94), (119), (129), (131), (144), (153) y (154) obtenidos en el ejemplo de formulación 15 se diluyó con agua, para tener una concentración del principio activo de 500 ppm, para preparar una solución de pulverizado de ensayo.

60 Por otro lado, se plantó un pepino en una taza de polietileno y se dejó crecer hasta que brotó la primera hoja verdadera y se permitió que 20 *Aphis gossypii* parasitasen al pepino. Un día después, se pulverizó la solución de pulverizado de ensayo en el pepino a una tasa de 20 ml/taza. Seis días después del pulverizado, se investigó el número de *Aphis gossypii* y se calculó el valor de control de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$\text{Valor de control (\%)} = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$$

En la ecuación, los símbolos representan lo que sigue.

65 Cb: el número de insectos en una sección no tratada antes del tratamiento

Cai: el número de insectos en una sección no tratada en observación  
 Tb: el número de insectos en una sección tratada antes del tratamiento  
 Tai: el número de insectos en una sección tratada en observación

- 5 Como resultado, en el tratamiento con los compuestos de la presente invención (65), (73), (81), (94), (119), (129), (131), (144), (153) y (154), el valor de control fue del 90 % o más.

Ejemplo de ensayo 9

- 10 Las formulaciones de los compuestos de la presente invención (3), (9), (18), (30), (31), (33), (34), (36), (43), (51), (52), (54), (57), (58), (90), (105), (106), (129), (142), (154), (194) y (204) obtenidos en el ejemplo de formulación 15 se diluyeron con agua, para tener una concentración del principio activo de 500 ppm, para preparar una solución de tratamiento de ensayo.

- 15 Por otro lado, se plantó un pepino en una taza de polietileno con una pluralidad de pequeños agujeros sobre el fondo y se cultivó hasta que brotó la primera hoja verdadera. Una taza en la que se plantó el pepino se puso en una taza de plástico con 5 ml de la solución del tratamiento de ensayo, de manera que el suelo en la taza estuviese en contacto con el líquido del tratamiento. Tras cinco días, se permitió que 20 *Aphis gossypii* parasitasen al pepino, y siete días tras la colocación de los insectos, se investigó el número de *Aphis gossypii* y se calculó el valor de control de acuerdo con la siguiente ecuación.

$$\text{Valor de control (\%)} = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$$

En la ecuación, los símbolos representan lo que sigue.

- 25 Cb: el número de insectos en una sección no tratada antes del tratamiento  
 Cai: el número de insectos en una sección no tratada en observación  
 Tb: el número de insectos en una sección tratada antes del tratamiento  
 Tai: el número de insectos en una sección tratada en observación

- 30 Como resultado, en la sección tratada con una solución de tratamiento de ensayo de los compuestos de la presente invención (3), (9), (18), (30), (31), (33), (34), (36), (43), (51), (52), (54), (57), (58), (90), (105), (106), (129), (142), (154), (194) y (204), el valor de control fue del 90 % o más.

35 Ejemplo de ensayo 10

- 40 Las formulaciones de los compuestos de la presente invención (13), (15), (23), (39), (65), (69), (70), (71), (72), (73), (76), (79), (81), (83), (91), (92), (93), (94), (97), (98), (100), (103), (104), (105), (106), (118), (119), (150), (171), (170), (188), (190), (191), (201), (234), (246), (258), (272), (290), (294), (306), (313) y (318) obtenidos en el ejemplo de formulación 15 se diluyeron con agua, para tener una concentración del principio activo de 500 ppm, para preparar una solución de pulverizado de ensayo.

- 45 Por otro lado, se plantó un repollo en una taza de polietileno y se cultivó hasta que brotó la tercera-cuarta hoja verdadera. La solución de pulverizado de ensayo se pulverizó en el repollo a una tasa de 20 ml/taza. Tras el secado de la solución del fármaco pulverizada sobre el repollo, se permitió que 10 larvas de *Plutella xylostella* en el tercer estadio parasitasen al repollo. Tras cinco días, se investigó el número de *Plutella xylostella* y se calculó el valor de control se calculó de acuerdo con el siguiente patrón.

$$\text{Valor de control (\%)} = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$$

- 50 En la ecuación, los símbolos representan lo que sigue.

- 55 Cb: el número de insectos en una sección no tratada antes del tratamiento  
 Cai: el número de insectos en una sección no tratada en observación  
 Tb: el número de insectos en una sección tratada antes del tratamiento  
 Tai: el número de insectos en una sección tratada en observación

- 60 Como resultado, en la sección tratada con una solución de tratamiento de ensayo de los compuestos de la presente invención (13), (15), (23), (39), (65), (69), (70), (71), (72), (73), (76), (79), (81), (83), (91), (92), (93), (94), (97), (98), (100), (103), (104), (105), (106), (118), (119), (150), (171), (170), (188), (190), (191), (201), (234), (246), (258), (272), (290), (294), (306), (313) y (318), el valor de control fue del 90 % o más.

Ejemplo de ensayo 11

- 65 Las formulaciones de los compuestos de la presente invención (20), (65), (69), (72), (73), (76), (77), (79), (81), (105), (106), (112), (171), (183), (190), (191), (196), (197), (198), (200), (201), (234), (246), (258), (260), (272), (290), (306),

(315), (318), (321) y (325) obtenidos en el ejemplo de formulación 15 se diluyeron con agua, para tener una concentración del principio activo de 500 ppm, para preparar una solución de pulverizado de ensayo.

5 Por otro lado, se plantó un repollo en una taza de polietileno y se cultivó hasta que brotó la tercera-cuarta hoja verdadera. La solución de pulverizado de ensayo se pulverizó en el repollo a una tasa de 20 ml/taza. Tras el secado de la solución del fármaco pulverizada sobre el repollo, se permitió que 10 larvas de *Spodoptera litura* en el cuarto estadio parasitasen al repollo. Después de 4 días, se examinó el número de *Spodoptera litura* supervivientes sobre las hojas del repollo, y se calculó el valor de control de acuerdo con la siguiente ecuación.

10 
$$\text{Valor de control (\%)} = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$$

En la ecuación, los símbolos representan lo que sigue.

- 15 Cb: el número de insectos en una sección no tratada antes del tratamiento  
 Cai: el número de insectos en una sección no tratada en observación  
 Tb: el número de insectos en una sección tratada antes del tratamiento  
 Tai: el número de insectos en una sección tratada en observación

20 Como resultado, en la sección tratada con los compuestos de la presente invención (20), (65), (69), (72), (73), (76), (77), (79), (81), (105), (106), (112), (171), (183), (190), (191), (196), (197), (198), (200), (201), (234), (246), (258), (260), (272), (290), (306), (315), (318), (321) y (325), el valor de control fue del 80% o más.

Ejemplo de ensayo 12

25 Las formulaciones de los compuestos de la presente invención (39), (65), (73), (122), (150), (171), (170), (183) y (234) obtenidos en el ejemplo de formulación 15 se diluyeron con agua, para tener una concentración del principio activo de 500 ppm, para preparar una solución de pulverizado de ensayo.

30 Por otro lado, se pulverizaron 20 ml de la solución de pulverización de ensayo sobre una plántula de manzano (28 días después de la siembra, una altura del árbol de aproximadamente 15 cm) sembrada en un vaso de plástico. Después de que la solución de fármaco rociada sobre el manzano se secase al aire, se liberaron aproximadamente 30 larvas de *Adoxophyes orana fasciata* en primer estadio. Siete días tras el pulverizado, se investigó el número de *Adoxophyes orana fasciata* sobre la plántula del manzano, y se calculó el valor de control de acuerdo con la siguiente ecuación.

35 
$$\text{Valor de control (\%)} = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$$

En la ecuación, los símbolos representan lo que sigue.

- 40 Cb: el número de insectos en una sección no tratada antes del tratamiento  
 Cai: el número de insectos en una sección no tratada en observación  
 Tb: el número de insectos en una sección tratada antes del tratamiento  
 Tai: el número de insectos en una sección tratada en observación

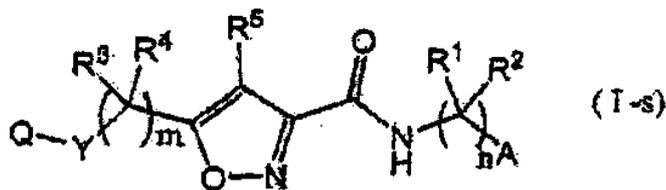
45 Como resultado, en la sección tratada con los compuestos de la presente invención (39), (65), (73), (122), (150), (171), (170), (183) y (234), el valor de control fue del 100 %.

**Aplicabilidad industrial**

50 El compuesto de la presente invención tiene un efecto de control sobre plagas de artrópodos y es útil como un principio activo de un agente de control de plagas de artrópodos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de amida representado por la fórmula (I-S):



5

en la que A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, Y, m, n, t, u, el grupo A, el grupo B, el grupo D, el grupo E, el grupo F y el grupo G tienen el mismo significado que se define a continuación:

10 A representa un anillo heterocíclico saturado de 3 a 7 miembros que contiene, como componente o componentes formadores de anillo, uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de oxígeno y -S(C)- y el anillo heterocíclico saturado puede tener de uno a tres átomos o grupos seleccionados entre el grupo D,

t representa 0, 1 o 2,

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno o un átomo de hidrógeno,

n representa 0, 1 o 2,

20 R<sup>5</sup> representa un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un grupo carbamoilo, un grupo hidrocarburo de C1 a C3 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OR<sup>7</sup> y átomos de halógeno, o un átomo de hidrógeno,

R<sup>7</sup> representa -C(=S)SR<sup>8</sup> o un átomo de hidrógeno, R<sup>8</sup> representa un grupo hidrocarburo de C1 a C3 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno,

25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno, un grupo fenilo que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B o un átomo de hidrógeno,

Y representa un enlace sencillo, un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>, cuando Y es un enlace sencillo, m representa 0, Q representa un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F,

30 cuando Y es un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>, m representa 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7,

cuando Y es un átomo de oxígeno y m es 0, 2, 3, 4, 5, 6 o 7, Q representa un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G, o un grupo seleccionado entre el grupo A, y

35 cuando Y es un átomo de oxígeno y m es 1, Q representa un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G, o un grupo seleccionado entre el grupo H,

Grupo H: Un grupo que consiste en grupos cicloalquilo de C3 a C8 que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzofuranilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B y grupos benzotienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B,

45 cuando Y es -S(O)<sub>u</sub>, Q representa un grupo hidrocarburo de cadena C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo G o un grupo seleccionado entre el grupo A, y u representa 0, 1 o 2,

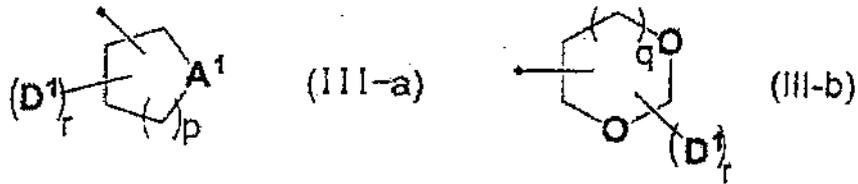
Grupo A: Un grupo que consiste en grupos cicloalquilo de C3 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos fenilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos naftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzofuranilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B y grupos benzotienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B,

55

Grupo B: Un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de

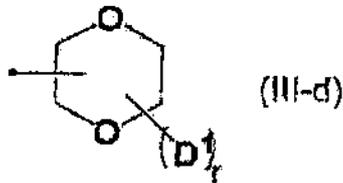
- halógeno, grupos alquilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más grupos benciloxi, grupos alcoxi de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquiltio de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxycarbonilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos vinilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo E, grupos etinilo que tienen opcionalmente un átomo o un grupo seleccionados entre el grupo E, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, grupo -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, un grupo metoximetilo y átomos de halógeno, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> son iguales o diferentes y representan un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno o un átomo de hidrógeno,
- Grupo D: Un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxi de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno y átomos de halógeno,
- Grupo E: Un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno y átomos de halógeno,
- Grupo F: Un grupo que consiste en grupos cicloalquilo de C3 a C8 que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos fenilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos naftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzofuranilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzotienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,3-benzodioxolanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,4-benzodioxanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, átomos de halógeno, grupo alcoxycarbonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,
- Grupo G: Un grupo que consiste en grupos cicloalquilo de C3 a C8 que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos indanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos fenilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos fenoxi que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos naftilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos piridilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos quinolilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos furilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos tienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzofuranilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos benzotienilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,3-benzodioxolanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, grupos 1,4-benzodioxanilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo B, átomos de halógeno, grupo alcoxycarbonilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo y un grupo -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>.
2. El compuesto de amida de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>5</sup> es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo metilo o un átomo de hidrógeno,
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y son un grupo alquilo de C1 a C4 que tiene opcionalmente uno o más átomos de halógeno, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno,
- cuando Y es un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>-, m es 0, 1, 2, 3 o 4, y cuando Y es un átomo de oxígeno o -S(O)<sub>u</sub>-, Q es un grupo hidrocarburo de cadena de C1 a C8 que tiene opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo F, y
- el grupo B es un grupo que consiste en grupos alquilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxi de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquiltio de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alquilsulfonilo C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos alcoxycarbonilo de C1 a C4 que tienen opcionalmente uno o más átomos de halógeno, grupos vinilo que tienen opcionalmente uno o más átomos o grupos seleccionados entre el grupo E, grupos etinilo que tienen opcionalmente un átomo o un grupo seleccionados entre el grupo E, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, grupo -CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, un grupo metoximetilo, y átomos de halógeno.

3. El compuesto de amida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que A es un grupo representado por las siguientes fórmulas (III-a) o (III-b):



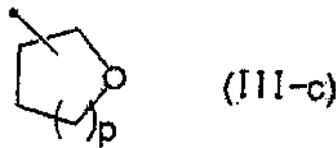
5 en las que A<sup>1</sup> representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, D<sup>1</sup> representa un átomo o grupo seleccionados entre el grupo D, r representa 0 o 1, p representa 0, 1 o 2, y q representa 0 o 1.

10 4. El compuesto de amida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que A es un grupo representado por la siguiente fórmula (III-d):



15 en la que D<sup>1</sup> representa un átomo o un grupo seleccionados entre el grupo D y r representa 0 o 1.

5. El compuesto de amida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que A es un grupo representado por la siguiente fórmula (III-c):



20 en el que p representa 0, 1 o 2.

6. El compuesto de amida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que n es 1.

25 7. El compuesto de amida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que m es 1.

8. El compuesto de amida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que Y es un átomo de oxígeno.

30 9. El compuesto de amida de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que Y es un enlace sencillo.

10. Un agente de control de plagas de artrópodos que comprende un compuesto de amida descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo inerte.

35 11. Un método para controlar plagas de artrópodos, que comprende aplicar una cantidad eficaz de un compuesto de amida descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 a una plaga de artrópodos o a una zona infestada por plagas de artrópodos.