

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 742 195**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12	(2006.01) C07D 307/46	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01) A61K 31/33	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)	
C07D 417/10	(2006.01)	
C07D 405/10	(2006.01)	
C07D 285/08	(2006.01)	
C07D 285/12	(2006.01)	
C07D 307/34	(2006.01)	
C07D 307/40	(2006.01)	
C07D 407/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2011 PCT/US2011/027927**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011 WO11112828**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2011 E 11754087 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2544679**

54 Título: **Inhibidores de PDE10 y composiciones y métodos relacionados**

30 Prioridad:

07.01.2011 US 430841 P
12.03.2010 US 313544 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2020

73 Titular/es:

OMEROS CORPORATION (100.0%)
201 Elliott Avenue West
Seattle, WA 98119 , US

72 Inventor/es:

CUTSHALL, NEIL, S.;
GAGE, JENNIFER, LYNN,;
WHEELER, THOMAS, NEIL, y
LITTLE, THOMAS, L.

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 742 195 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

Inhibidores de PDE10 y composiciones y métodos relacionados

5 Antecedentes

Campo técnico

- Esta invención se refiere en general a compuestos que tienen actividad como inhibidores de PDE10 y a composiciones que contienen los mismos, así como su uso en el tratamiento de diversos trastornos mediante la administración de dichos compuestos a un animal de sangre caliente en necesidad del mismo.

Descripción de la técnica relacionada

- 15 Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) están representadas por una gran superfamilia de enzimas. Las PDE son conocidas por poseer una arquitectura modular, con un dominio catalítico conservado proximal al extremo carboxilo y dominios o motivos reguladores a menudo cerca del extremo amino. La superfamilia de PDE actualmente incluye más de veinte genes diferentes subagrupados en once familias de PDE (Lugnier, C., "Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: a new target for the development of specific therapeutic agents." *Pharmacol Ther.* mar 2006; **109**(3):366-98).

- Un PDE recientemente descrito, PDE10, fue presentado simultáneamente por tres grupos independientes (Fujishige *et al.* "Cloning and characterization of a novel human phosphodiesterase that hydrolyzes both cAMP and cGMP (PDE10A)", *J Biol Chem* 1999, **274**:18438-18445; Loughney *et al.*, "Isolation and characterization of PDE10A, a novel human 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase", *Gene* 1999, **234**:109-117; Soderling *et al.*, "Isolation and characterization of a dual-substrate phosphodiesterase gene family: PDE10A", *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96**:7071-7076). PDE10 tiene la capacidad de hidrolizar tanto AMPc como GMPc; sin embargo, la K_m para AMPc es de aproximadamente 0,05 μ M, mientras que el K_m para GMPc es 3 μ M. Además, la $V_{m\acute{a}x}$ para la hidrólisis de AMPc es cinco veces más baja que para GMPc. Debido a estas cinéticas, la hidrólisis de GMPc por PDE10 se inhibe 30 potentemente por AMPc *in vitro*, sugiriendo que PDE10 pueda funcionar como una fosfodiesterasa de GMPc inhibida por AMPc *in vivo*. A diferencia de PDE8 o PDE9, PDE10 se inhibe por IBMX con una CI_{50} (concentración inhibitoria del 50 %) de 2,6 μ M. (Véase Soderling y Beavo, "Regulation of cAMP and cGMP signaling: new phosphodiesterases and new functions," *Current Opinion in Cell Biology*, 2000, **12**:174-179.)

- 35 PDE10 contiene dos dominios amino-terminales que son similares a los dominios de unión a GMPc de PDE2, PDE5 y PDE6, que son dominios conservados a través de una amplia diversidad de proteínas. Debido a la amplia conservación de este dominio, ahora se denomina el dominio GAF (para las proteínas GAF: fosfodiesterasas de unión a GMPc unión; la adenilil ciclase de la cianobacteria *Anabaena*; y el regulador transcripcional *fhIA* de *Escherichia coli*). Aunque en PDE2, PDE5 y PDE6 los dominios GAF se unen a GMPc, probablemente esta no sea 40 la función principal de este dominio en todos los casos (*por ejemplo.*, *E. coli* no se cree que sinteticen GMPc). De forma interesante, estudios *in vitro* de unión de PDE10 indican que la constante de disociación (K_d) para la unión de GMPc está muy por encima de 9 μ M. Como *in vivo* no se cree que las concentraciones de GMPc alcancen niveles tan altos en la mayoría de las células, parece probable que la afinidad de PDE10 por GMPc se aumente por la regulación, o que la función principal del dominio GAF en PDE10 pueda ser para algo distinto a la unión de GMPc.

- 45 Se han buscado ampliamente inhibidores de la familia de enzimas PDE para una amplia indicación de usos terapéuticos. Los usos terapéuticos informados de los inhibidores de la PDE incluyen alergias, enfermedad pulmonar obstructiva, hipertensión, carcinoma renal, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión y disfunción eréctil (documento WO 01/41807 A2). Se han descrito otros inhibidores de la PDE para el tratamiento de afecciones 50 cardíacas isquémicas (patente de EE.UU. n.º 5.693.652). El documento WO 96/00218 describe inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE) y el documento WO 2010/017236 describe compuestos para su uso en la inhibición de la PDE 10.

- De manera más específica, se han descrito inhibidores de la PDE10 para el tratamiento de ciertos trastornos 55 neurológicos y psiquiátricos incluyendo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esquizofrenia, trastornos delirantes, psicosis inducida por drogas y trastornos de pánico y obsesivo-compulsivos (solicitud de patente de EE.UU. N.º 2003/0032579). Se ha demostrado que PDE10 está presente en niveles altos en neuronas en áreas del cerebro que están estrechamente asociadas a muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos. Al inhibir la actividad de PDE10, los niveles de AMPc y GMPc aumentan dentro de las neuronas y se mejora la capacidad de 60 estas neuronas para funcionar correctamente. Por tanto, se cree que la inhibición de la PDE10 es útil en el tratamiento de una amplia diversidad de afecciones o trastornos que se beneficiarían del aumento de los niveles de AMPc y GMPc dentro de las neuronas, incluyendo aquellos trastornos neurológicos, psicóticos, de ansiedad y/o trastornos del movimiento mencionados anteriormente.

- 65 Si bien se han realizado avances con respecto a la inhibición de PDE10, sigue habiendo una necesidad en el campo

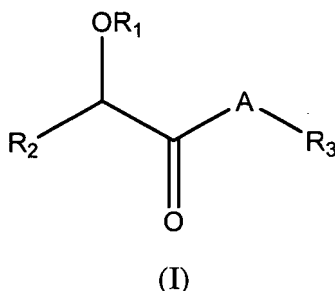
de los inhibidores de PDE10, así como la necesidad de tratar diversas afecciones y/o trastornos que se beneficiarían de la misma.

Breve resumen

5

En resumen, esta invención se dirige generalmente a compuestos que tienen actividad como inhibidores de PDE10, así como a los métodos para su preparación y su uso y a las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

10 En una realización, los compuestos tienen la siguiente estructura general (I):



15 incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, del mismo, donde A, R₁, R₂ y R₃ son como se define a continuación.

Los compuestos de esta invención tienen utilidad en una amplia gama de aplicaciones terapéuticas y pueden usarse para tratar una amplia diversidad de afecciones o trastornos que se beneficiarían de niveles crecientes de AMPc y GMPc, especialmente dentro de las neuronas, incluyendo (pero no limitado a) trastornos neurológicos, tales como 20 trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento y/o trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, fobias, epilepsia, afasia, parálisis de Bell, parálisis cerebral, trastornos del sueño, dolor, síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastornos delirantes, trastornos bipolares, trastornos de estrés postraumático, psicosis inducida por drogas, trastornos de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de déficit de atención, trastornos disruptivos de la 25 conducta, autismo, depresión, demencia, trastornos cognitivos, epilepsia, insomnios y esclerosis múltiple.

Los compuestos para su uso de acuerdo con esta invención deben administrarse en una cantidad eficaz, típicamente en forma de una composición farmacéutica, a un paciente que lo necesite, incluyendo un ser humano. Por tanto, en una realización adicional, se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de las 30 estructuras anteriores en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada. Con este fin, se exponen diversas referencias en el presente documento que describen con más detalle cierta información de fondo, procedimientos, compuestos y/o composiciones.

35

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 ilustra que el Compuesto 1-1 de la presente invención (Ejemplo 1) administrado por inyección intraperitoneal reduce significativamente la hiperactividad de ratones en un modelo de psicosis inducido por un 40 psicoestimulante (PCP) en comparación con el control del vehículo.

La FIGURA 2 ilustra que el Compuesto 1-1 de la presente invención (Ejemplo 1) administrado por sonda oral reduce significativamente la hiperactividad de los ratones en un modelo de psicosis inducido por un psicoestimulante (PCP) en comparación con el control del vehículo.

45

La FIGURA 3 ilustra que el Compuesto 2-1 de la presente invención (Ejemplo 2) administrado por inyección intraperitoneal reduce significativamente la hiperactividad de los ratones en un modelo de psicosis inducido por un psicoestimulante (PCP) en comparación con el control del vehículo.

50 La FIGURA 4 ilustra que el Compuesto 2-1 de la presente invención (Ejemplo 2) administrado por sonda oral reduce significativamente la hiperactividad de los ratones en un modelo de psicosis inducido por un psicoestimulante (PCP) en comparación con el control del vehículo.

La FIGURA 5 ilustra que el Compuesto 2-1 de la presente invención (Ejemplo 2) reduce significativamente una 55 respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis en comparación

con el control del vehículo.

La FIGURA 6 ilustra que el Compuesto 11-1 de la presente invención (Ejemplo 11) administrado por inyección intraperitoneal reduce significativamente la hiperactividad de los ratones en un modelo de psicosis inducido por un psicoestimulante (PCP) en comparación con el control del vehículo.

La FIGURA 7 ilustra que el Compuesto 34-1 de la presente invención (Ejemplo 34) reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis en comparación con el control del vehículo.

La FIGURA 8 ilustra que el Compuesto 36-1 de la presente invención (Ejemplo 36) reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis en comparación con el control del vehículo.

La FIGURA 9 ilustra que el Compuesto 47-1 de la presente invención (Ejemplo 47) reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis en comparación con el control del vehículo.

La FIGURA 10 ilustra que el Compuesto 61-1 de la presente invención (Ejemplo 61) reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis en comparación con el control del vehículo.

La FIGURA 11 ilustra que el Compuesto 63-1 de la presente invención (Ejemplo 63) reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis en comparación con el control del vehículo.

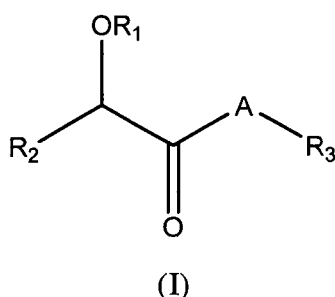
La FIGURA 12 ilustra que el Compuesto 49-1 de la presente invención (Ejemplo 49) reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis en comparación con el control del vehículo.

La FIGURA 13 ilustra que el Compuesto 65-10 de la presente invención (Ejemplo 65, Tabla 1) reduce significativamente una respuesta de evitación condicionada (CAR) en ratones entrenados en un modelo CAR de psicosis en comparación con el control del vehículo.

35 Descripción detallada

Como se ha mencionado anteriormente, la presente invención está dirigida en general a compuestos útiles como inhibidores de PDE10, así como a los métodos para su preparación y su uso y a las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

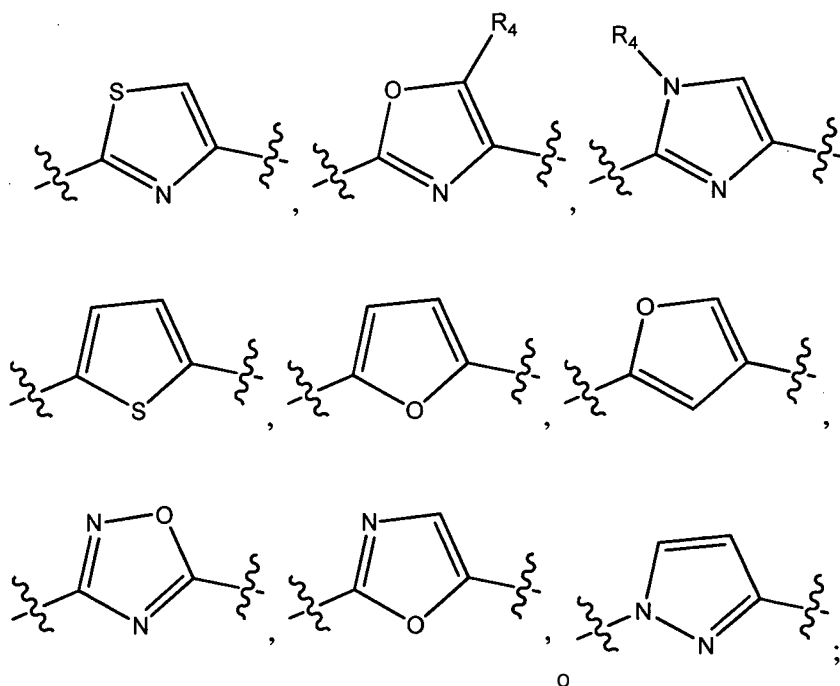
En una realización, los inhibidores de PDE10 tienen la siguiente estructura (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero de los mismos,

donde:

A es:



R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ o $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$;

R₂ es (i) arilo sustituido o no sustituido o (ii) heterociclilo sustituido o no sustituido;

R₃ es arilo sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Hidroxilo" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH.

"Imino" se refiere al sustituyente =NH.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxo" se refiere al sustituyente =O.

"Tioxo" se refiere al sustituyente =S.

"alquilo C₁₋₆" significa un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, no cíclico o cíclico, alifático insaturado o saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los alquilos de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo y similares. Los alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares; mientras que los alquilos cíclicos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares. Los alquilos insaturados contienen al menos un enlace doble o triple entre los átomos de carbono adyacentes (denominado "alqueno" o "alquino", respectivamente). Los alquenos ramificados y de cadena lineal representativos incluyen etilenilo, propilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo y similares; mientras que los alquinos de cadena lineal y ramificada representativos incluyen acetilenilo, propinilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-metil-1-butenilo y similares.

"Alqueno C₁₋₆" o "cadena de alqueno C₁₋₆" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que enlaza el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que está saturada o insaturada (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces) y que tiene de uno a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno y similares. La cadena de alqueno está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble y al grupo radical a través de un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena de alqueno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena.

"Alcoxi C₁₋₆" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo como se define anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi y similares.

"Arilo" significa un radical de sistema anular de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. El radical arilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados. Los radicales arilo incluyen, pero sin limitación, radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno.

"Aralquilo C₁₋₆" se refiere a un radical de fórmula -R_b-R_c donde R_b es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales arilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarburo estable no aromático monocíclico o policíclico que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferentemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y se une al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares.

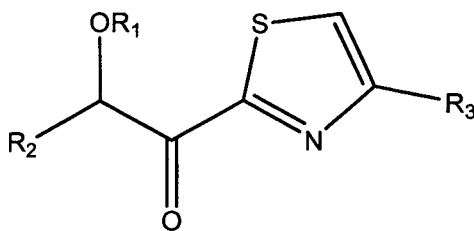
"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"haloalquilo C₁₋₆" se refiere a un radical alquilo C₁₋₆, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo y similares.

"Heterociclo" o "heterociclilo" significa un anillo heterocíclico monocíclico de 4 a 7 miembros, o bicíclico de 7 a 10 miembros, que está saturado, insaturado o aromático, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, incluyendo anillos bicíclicos en los cuales cualquiera de los heterociclos anteriores se condensan con un anillo de benceno. El heterociclo puede estar unido a través de cualquier heteroátomo o átomo de carbono. Un heterociclo aromático se denomina en el presente documento un "heteroarilo", e incluye (pero no se limita a) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzoisoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo y quinazolinilo. Además de los heteroarilos mencionados anteriormente, los heterociclos también incluyen morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y similares. Además, los heterociclos también incluyen benzotiofen-2-ilo, 2,3-dihidrobenczo-1,4-dioxin-6-ilo, benzo-1,3-dioxol-5-ilo y similares.

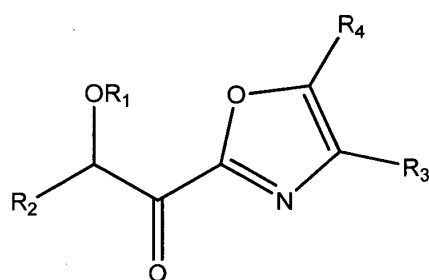
El término "sustituido" como se usa en este documento (por ejemplo, en el contexto de un heterociclilo sustituido o un arilo sustituido) significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un sustituyente. "Sustituyentes" en el contexto de esta invención incluyen halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, imino, tioxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, alcoxi, alquiltio, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo y heterocicloalquilo, así como -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aNR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a, -S(=O)₂OR_a, =NSO₂R_a y -SO₂NR_aR_b. En lo anterior, R_a y R_b en este contexto puede ser igual o diferente e independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo. Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

En realizaciones adicionales de la estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (I-A):



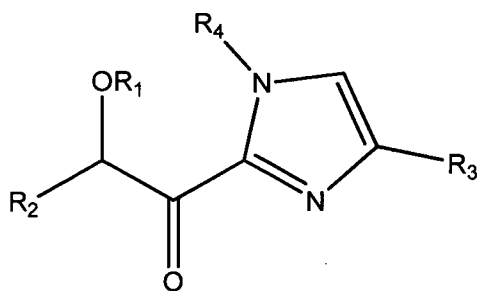
(I-A)

En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (I-B):



(I-B)

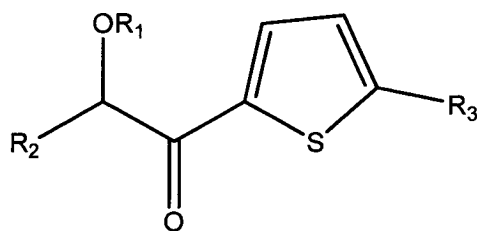
En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (I-C):



(I-C)

5

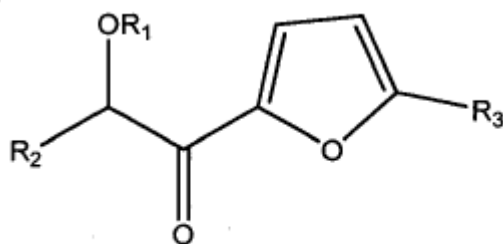
En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (I-D):



(I-D)

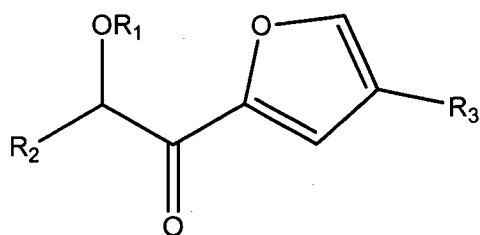
10

En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (I-E):



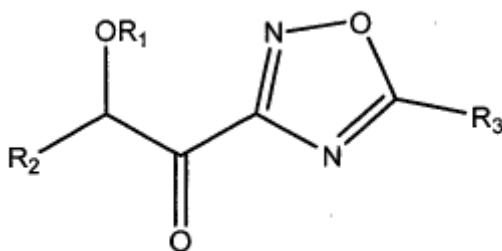
(I-E)

15 En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (I-F):



(I-F)

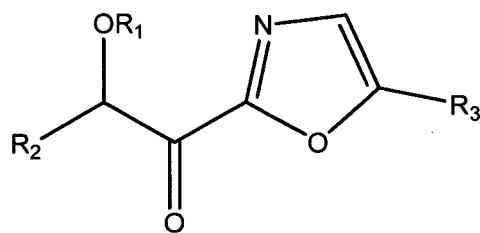
En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (I-G):



(I-G)

5

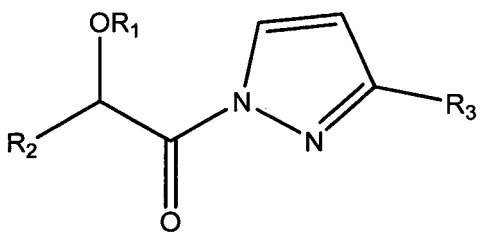
En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), el compuesto tiene la siguiente estructura (I-H):



(I-H)

10

En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), El compuesto tiene la siguiente estructura (I-I):



(I-I)

15 En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), en particular, las estructuras (I-B) y (I-C), R₄ es hidrógeno o R₄ es C₁₋₆alquilo (tales como, por ejemplo, metilo).

En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), R₁ es alquilo C₁₋₆ (tales como, por ejemplo, R₁ es metilo o etilo).

20

En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), R₃ es fenilo sustituido o no sustituido (tales como, por ejemplo, 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo, 4-cloro-3,5-dimetoxifenilo o 3,4,5-trimetoxifenilo).

En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), R_2 es arilo sustituido o no sustituido, tales como fenilo sustituido o no sustituido. En realizaciones más específicas, donde R_2 es fenilo sustituido, R_2 es fenilo sustituido con alcoxi C_{1-6} , o R_2 es fenilo sustituido con heterociclilo sustituido o no sustituido (tales como, por ejemplo, 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo, 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilo o 4-morfolinofenilo).

5

En otras realizaciones adicionales de la estructura (I), R_2 es heterociclilo sustituido o no sustituido.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse generalmente como el ácido libre o la base libre. Como alternativa, los compuestos de esta invención pueden usarse en forma de sales de adición de ácido o base. Las sales de adición de ácido de los compuestos amino libres de la presente invención pueden prepararse por métodos bien conocidos en la técnica y pueden formarse a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, metanosulfónico, acético, trifluoroacético, oxálico, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, mandélico, cinámico, aspártico, esteárico, palmítico, glicólico, glutámico y bencenosulfónico. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfóricos y nítrico. Las sales de adición de base incluyen aquellas sales que se forman con el anión carboxilato e incluyen sales formadas con cationes orgánicos e inorgánicos tales como los que se eligen de los metales alcalinos y alcalinotérreos (por ejemplo, litio, sodio, potasio, magnesio, bario y calcio), así como el ion amonio y derivados sustituidos del mismo (por ejemplo, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, y similares). Por tanto, la frase "sal farmacéuticamente aceptable" de estructura (I) pretende abarcar cualquiera y todas las formas de sal aceptables.

Los profármacos son cualquier vehículo unido covalentemente que libera un compuesto de estructura (I) *in vivo* cuando tal profármaco se administra a un paciente. Los profármacos se preparan generalmente modificando grupos funcionales de manera tal que la modificación se escinde, ya sea por la manipulación de rutina o *in vivo*, produciendo el compuesto parental. Los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de esta invención donde los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo están unidos a cualquier grupo que, cuando se administran a un paciente, se escinde para formar los grupos hidroxilo, amina o sulfhidrilo. Por tanto, los ejemplos representativos de profármacos incluyen (pero no se limitan a) acetato, derivados de formiato y benzoato de los grupos funcionales alcohol y amina de los compuestos de estructura (I). Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH), pueden emplearse ésteres, tales como ésteres metílicos, ésteres etílicos y similares.

La invención descrita en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de estructura (I) que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferentes. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la efectividad de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o la afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Ciertos compuestos de estructura (I) isotópicamente marcados, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, es decir 3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección sencillos. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir 2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de estructura (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos como se expone a continuación usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de estructura (I) pueden tener centros quirales y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros individuales o diastereómeros. Todas estas formas isoméricas están incluidas dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de los mismos. Adicionalmente, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de estructura (I) pueden existir como polimorfos, que se incluyen en la presente invención. Además, Algunos de los compuestos de estructura (I) también pueden formar solvatos con agua u otros disolventes orgánicos.

En otra realización de la invención, Se describen composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de estructura (I). A los efectos de la administración, Los compuestos de la presente invención pueden formularse como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable. El inhibidor de PDE10 está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar un trastorno particular, es decir, en una cantidad suficiente para lograr la inhibición deseada de PDE10, y preferentemente con una toxicidad aceptable para el animal de sangre caliente. Normalmente, las composiciones

farmacéuticas de la presente invención pueden incluir un inhibidor de PDE10 en una cantidad de 0,1 mg a 250 mg por dosificación, dependiendo de la vía de administración, y más típicamente de 1 mg a 60 mg. Las concentraciones y dosificaciones apropiadas pueden determinarse fácilmente por un experto en la materia.

- 5 En términos generales, una dosificación diaria típica puede variar desde aproximadamente 1 µg/kg a 100 mg/kg, preferentemente 0,01-100 mg/kg, más preferentemente 0,1-70 mg/kg, dependiendo del tipo y de la gravedad de la enfermedad si, por ejemplo, por una o más administraciones separadas. Para administraciones repetidas a lo largo de varios días o un periodo mayor, dependiendo de la afección, se continuará el tratamiento hasta que se produzca una supresión deseada de los síntomas de enfermedad. Sin embargo, pueden ser útiles otras pautas posológicas. El
- 10 progreso de esta terapia se controla fácilmente mediante técnicas y ensayos convencionales. La especificación para las formas de dosis unitaria de la invención está dictada por y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y del efecto terapéutico concreto que se vaya a lograr y de las limitaciones inherentes en la técnica de formar compuestos de dicho compuesto activo para el tratamiento de individuos.
- 15 Los vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables son familiares para los expertos en la materia. Para composiciones formuladas como soluciones líquidas, los vehículos y/o diluyentes aceptables incluyen solución salina y agua estéril, y pueden incluir opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y otros aditivos comunes. Las composiciones también se pueden formular como píldoras, cápsulas, gránulos, o comprimidos que contienen, además de un inhibidor de PDE10, diluyentes, agentes dispersantes y tensioactivos, aglutinantes y lubricantes. Un
- 20 experto en esta materia puede formular adicionalmente el inhibidor de PDE10 de una manera apropiada, y de acuerdo con las prácticas aceptadas, tales como las descritas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA 1990.

En otra realización, los compuestos de acuerdo con la presente invención son para su uso en el tratamiento de

25 enfermedades tales como (pero no limitadas a) trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos del movimiento y/o trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, encefalitis, fobias, epilepsia, afasia, parálisis de Bell, parálisis cerebral, trastornos del sueño, dolor, síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastornos delirantes, trastornos bipolares, trastornos de estrés postraumático, psicosis inducida por drogas, trastornos de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de

30 déficit de atención, trastornos disruptivos de la conducta, autismo, depresión, demencia, trastornos cognitivos, epilepsia, insomnios y esclerosis múltiple como se discutió anteriormente. Tales usos incluyen la administración de un compuesto de la presente invención a un animal de sangre caliente en una cantidad suficiente para tratar la afección. En este contexto, "tratar" incluye la administración profiláctica. Tales métodos incluyen la administración sistémica de un inhibidor de PDE10 de esta invención, preferentemente en forma de una composición farmacéutica

35 como se discutió anteriormente. Como se usa en el presente documento, la administración sistémica incluye métodos de administración oral y parenteral, incluyendo vía subcutánea, intramuscular, intracraneal, intraorbital, oftálmica, intraventricular, intracapsular, intraarticular, intraespinal, intracisternal, intraperitoneal, intranasal, aerosol, intravenosa, intradérmica, por inhalación, transdérmica, transmucosa y rectal.

40 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas adecuadas de los inhibidores de PDE10 incluyen polvos, gránulos, píldoras, comprimidos y cápsulas, así como líquidos, jarabes, suspensiones y emulsiones. Estas composiciones también pueden incluir saborizantes, conservantes, agentes de suspensión, espesantes y emulsionantes, y otros aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Para administración parenteral, los compuestos de la presente invención pueden prepararse en soluciones de inyección acuosas que pueden contener,

45 además del inhibidor PDE10, tampones, antioxidantes, bacteriostáticos y otros aditivos y excipientes empleados comúnmente en tales soluciones. Las composiciones de la presente invención pueden transportarse en un sistema de administración para proporcionar una liberación sostenida o una captación o actividad mejorada del compuesto terapéutico, tales como un sistema liposómico o hidrogel para inyección, una micropartícula, un sistema de nanopartículas o micelar para administración oral o parenteral, o un sistema de cápsulas por fases para

50 administración oral.

En una ventaja adicional de la presente invención, se espera que los compuestos de estructura (I) eviten o reduzcan los efectos secundarios metabólicos asociados con los antipsicóticos convencionales, en particular, la incidencia de la obesidad inducida terapéuticamente. Por ejemplo, el uso crónico de olanzapina (Zyprexa®), la medicación más

55 recetada para tratar la esquizofrenia y los antipsicóticos atípicos relacionados se asocian a efectos secundarios metabólicos significativos incluyendo la obesidad y las afecciones asociadas tales como la diabetes.

En los animales, el tratamiento subcrónico con olanzapina estimula la ingesta de alimentos y aumenta el peso corporal, consistente con situaciones humanas. Adicionalmente, La olanzapina reduce de forma aguda los niveles de

60 leptina en la sangre. La leptina es una hormona de la saciedad producida a partir de los tejidos adiposos, y la disminución del nivel de leptina estimula el apetito. Se ha teorizado que la olanzapina podría estimular la ingesta de alimentos al menos en parte al reducir los niveles de leptina. La administración aguda de olanzapina también cambia la respuesta del animal en los niveles de glucosa e insulina en las pruebas de tolerancia a la glucosa, que también puede estar directamente relacionado con el efecto de la olanzapina en la ingesta de alimentos y la ganancia de

65 peso corporal. El examen del efecto agudo de los inhibidores de PDE10 de la presente invención sobre el

metabolismo, tales como la leptina, los cambios de insulina y glucosa durante una estimulación metabólica en modelos animales convencionales, así como el efecto crónico de los inhibidores de PDE10 de la presente invención en la ingesta de alimentos, el peso corporal y la homeostasis energética, en comparación con la olanzapina debe proporcionar evidencia de la ventaja farmacéutica de los inhibidores de la PDE10 como antipsicóticos en términos de
5 menos efectos secundarios.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse a un sujeto junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, en combinación o por administración concurrente o secuencial. Algunos agentes adicionales adecuados (*es decir*, adyuvantes pueden incluir antipsicóticos típicos que bloquean los receptores de
10 dopamina-D₂ y los receptores de serotonina 5HT₂, por ejemplo, haloperidol, flufenazina, clorpromazina y antipsicóticos atípicos, por ejemplo, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona.

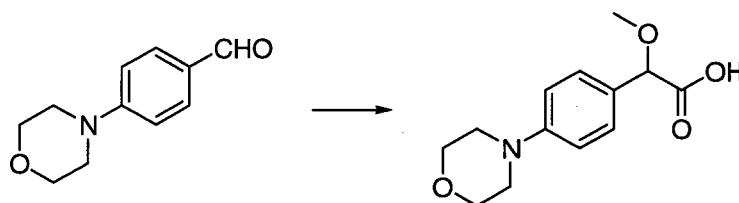
Los compuestos de esta invención pueden ensayarse para determinar sus valores de CI₅₀ mediante una modificación del método de dos etapas de Thompson y Appleman (*Biochemistry* 10; 311-316; 1971). En pocas
15 palabras, El AMPc está enriquecido con (³H)AMPc y se incuba con PDE10 y diversas concentraciones de un compuesto de estructura (I). Después del tiempo de incubación apropiado, la reacción se termina por calentamiento. La mezcla se somete luego a tratamiento con fosfatasa de veneno de serpiente. La fosfatasa hidroliza cualquier AMP en la mezcla, pero deja intacto el AMPc sin reaccionar. Por tanto, separando el AMPc de la mezcla y determinando su concentración (por radiografía), puede determinarse el porcentaje de inhibición. Los valores de
20 CI₅₀ pueden calcularse realizando el experimento a varias concentraciones usando medios gráficos convencionales. Una descripción detallada de la técnica real utilizada para los ensayos de CI₅₀ como se establece en los siguientes Ejemplos. Con este fin, los inhibidores de PDE10 de la invención tienen una CI₅₀ de 100 µM o menos, en general, menos de 10 µM y, por lo general, menos de 1 µM.

25 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante técnicas de síntesis orgánica conocidas, incluyendo los métodos descritos con más detalle en los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines de ilustración.

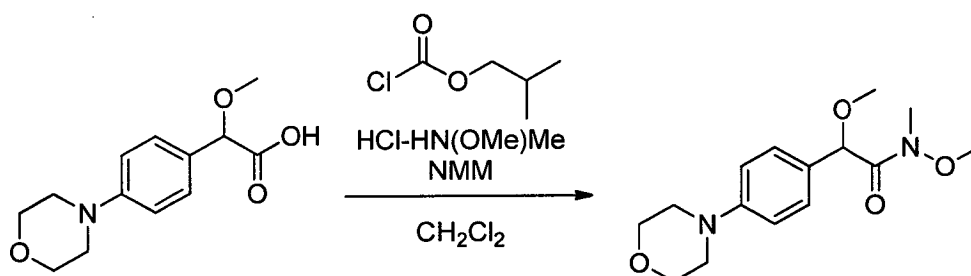
Ejemplos

30 EJEMPLO 1

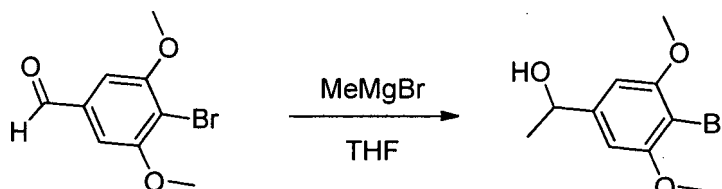
1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)TIAZOL-2-IL) -2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA



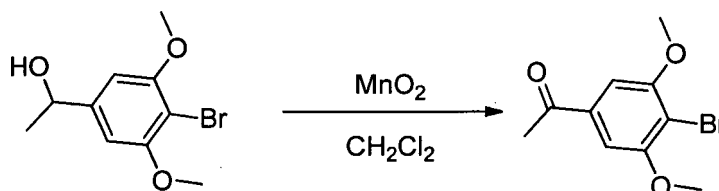
Un matraz secado en horno se cargó con 4-(4-morfolinil)benzaldehído (10,1 g, 53 mmol), metanol anhidro (60 ml) y dioxano anhidro (60 ml) después se equipó con un embudo de adición. El embudo de adición se cargó con una
40 solución de KOH (14,8 g, 264 mmol) en metanol anhidro (60 ml) y se añadió una alícuota (~ 2 ml) a la mezcla de reacción. Se añadió bromoformo (5,8 ml, 67,1 mmol) a la mezcla de reacción, después se añadió gota a gota la solución restante de KOH/MeOH durante 10 minutos. Después de agitar durante 18 h, la mezcla se filtró a través de Celite y se enjuagó con metanol. El filtrado se recogió y se concentró al vacío. El residuo se diluyó después con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Después se usó EtOAc adicional para extraer la fase acuosa mientras se ajustaba lentamente el pH de ~8 a ~2 usando HCl concentrado. Se usó un total de
45 aproximadamente 1,5 l de EtOAc para el proceso de extracción. Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío dio ácido 2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)acético en forma de un sólido de color canela (7,25 g, 58 %).



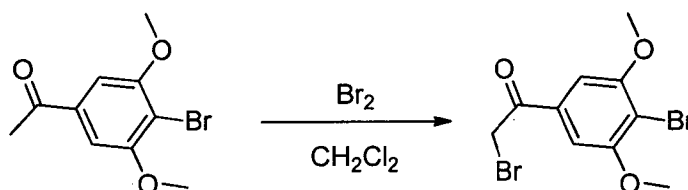
A una suspensión de ácido 2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)acético (2,97 g, 11,8 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (66 ml) en un matraz secado al horno en argón se añadió *N*-metilmorfolina (3 ml, 27,3 mmol) y la solución resultante se enfrió sobre hielo. Se añadió isobutilcloroformiato (1,8 ml, 13,76 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 50 min, se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,5 g, 15,3 mmol) y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 horas, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y la mezcla se agitó durante > 15 min. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$ y se concentraron. La purificación por cromatografía (60-85 % de EtOAc-hexanos) dio *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida como un sólido blanquecino (3,15 g, 90 % de rendimiento).



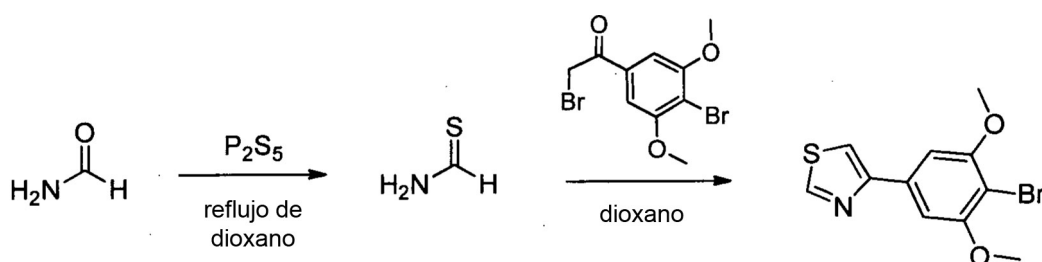
Un matraz secado en horno en argón se cargó con 4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído (10,08 g, 41,1 mmol) y THF anhidro (70 ml). La mezcla se enfrió en un baño a -78°C y después se añadió una solución de MeMgBr (3,0 M en éter dietílico, 17,8 ml, 53,4 mmol) gota a gota a partir de un embudo de adición durante un período de 45 minutos. Después de agitar durante 20 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. Después de apagar con una solución de NH_4Cl acuosa, se diluyó con H_2O y EtOAc después se enfrió en un baño de hielo. Después de que la mezcla se enfriara, las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O y salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se concentró al vacío nuevamente para dar 1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etanol como un sólido blanco (10,8 g, rendimiento cuantitativo). El producto se usó sin purificación adicional.



A una solución de 1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etanol (10,8 g, 41,1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (150 ml) se añadió MnO_2 (48 g, 552 mmol). Después de colocar la mezcla en un tubo de secado y agitar a temperatura ambiente durante 22 horas, se filtró a través de una almohadilla de Celite y gel de sílice y se enjuagó con EtOAc. La concentración del filtrado al vacío dio 1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etanona como un sólido blanco (10,3 g, rendimiento del 97 %). El producto se usó sin purificación adicional.

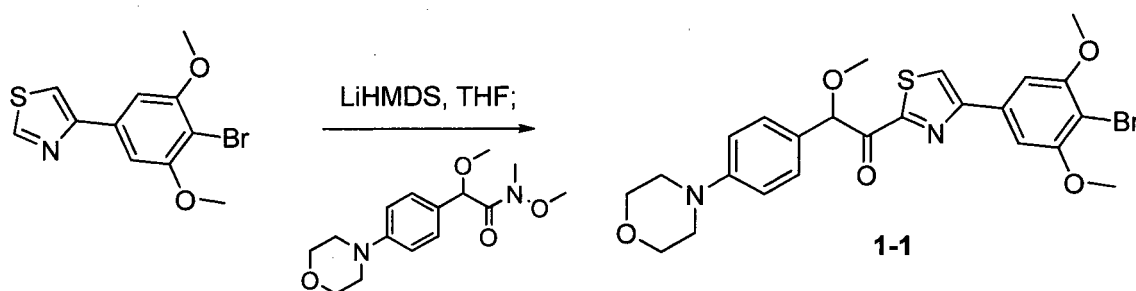


A una solución de 1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etanona (0,895 g, 3,45 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 ml) en un tubo de secado se añadió una solución recién hecha de Br_2 en CH_2Cl_2 (1,95 M, 1,9 ml, 3,7 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos después se neutralizó con una solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera después se secó sobre $\text{MgSO}_4/\text{Na}_2\text{SO}_4$ y se concentró al vacío. El producto bruto se adsorbió sobre gel de sílice (2,9 g) como una solución de CH_2Cl_2 . La purificación por cromatografía (0-20 % de EtOAc-hexanos) dio 2-bromo-1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etanona como un sólido blanco (0,737 g, 63 % de rendimiento). La síntesis a gran escala de 2-bromo-1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etanona se realizó sin purificación cromatográfica del bromuro.



Un matraz secado en horno en argón se cargó con P_2S_5 (0,53 g, 1,2 mmol), dioxano anhidro (5 ml) y formamida (0,53 ml, 13,3 mmol). El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo y un tubo de secado y se sometió a reflujo durante 2,25 horas.

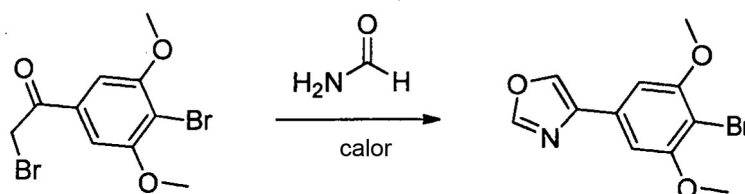
Un matraz secado en horno separado en argón se cargó con 2-bromo-1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etanona (0,313 g, 0,93 mmol) y dioxano anhidro (6 ml). La mezcla de tioformamida (anterior) se decantó en el matraz de reacción dejando atrás los sólidos. El matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo, se puso bajo un tubo de secado y se mantuvo a reflujo durante 3 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, la mezcla se hizo básica con la adición de una solución acuosa de Na_2CO_3 2 M, se diluyó con H_2O después se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El sólido bruto se disolvió en CH_2Cl_2 y se adsorbió sobre gel de sílice. La purificación por cromatografía (0-35 % de EtOAc-hexanos) dio 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)tiazol como un sólido blanco (0,20 g, rendimiento del 73 %).



A una solución a $-78^\circ C$ de 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)tiazol (0,096 g, 0,32 mmol) en THF anhidro (2 ml) en argón se añadió una solución de LiHMDS (1,0 M en THF, 0,35 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 30 min, se añadió una solución de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida gota a gota (0,121 g, 0,41 mmol) en THF anhidro (1,5 ml, 1,0 ml). Después de agitar durante 35 min, el baño frío se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con salmuera y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía (25-45 % de EtOAc-hexanos) dio 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)tiazol-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona como un sólido amarillo (0,050 g, rendimiento del 29 %). EM: m/z 533,1 $[M+H]^+$.

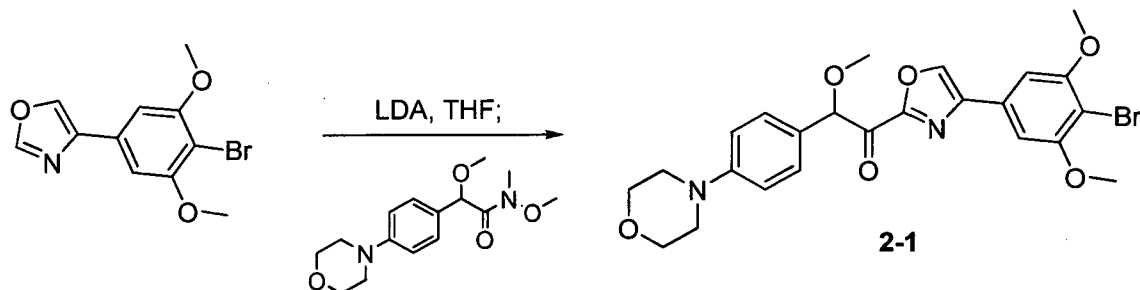
EJEMPLO 2

1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)OXAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)-ETANONA



Una solución de 2-bromo-1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etanona (0,8 g, 0,96 mmol) en formamida (7 ml) en un matraz secado en horno bajo argón se calentó a $100^\circ C$ durante 10 horas después $110^\circ C$ durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron cuidadosamente EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después se extrajo con EtOAc dos veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron

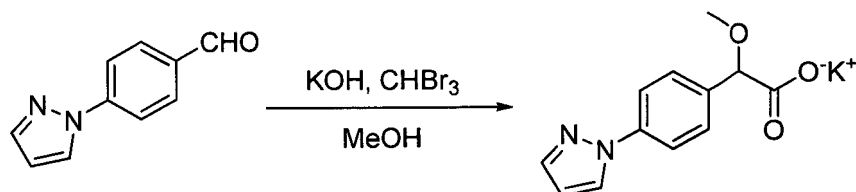
con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (20-40 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol en forma de un sólido de color amarillo (0,387 g, rendimiento del 58 %).



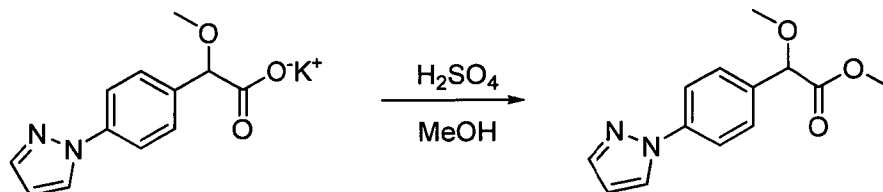
- 5 A una solución a -20 °C de 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol (0,158 g, 0,56 mmol) en THF anhidro (2 ml) en un matraz secado en horno en argón, se añadió una solución de LDA (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno; 0,37 ml, 0,74 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a una temperatura de -20 a -10 °C durante 50 minutos después se enfrió a -20 °C. Se añadió una solución de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida (0,245 g, 0,83 mmol) en THF anhidro (3 ml), después la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 21 horas. La mezcla resultante se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (50-60 % de EtOAc-hexanos) dio 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)thiazol-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona como un sólido amarillo (0,097 g, rendimiento del 34 %). EM: m/z 517,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 3

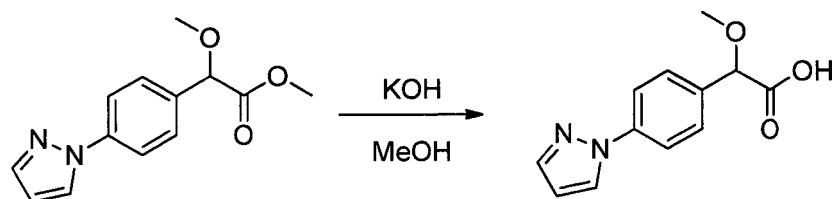
2-(4-(1*H*-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)TIAZOL-2-IL)-2-METOXIETANONA



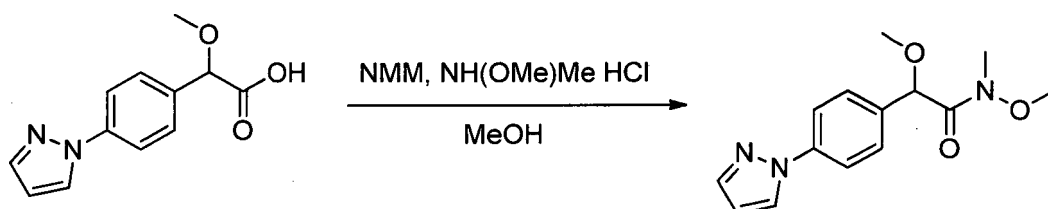
- 20 A una solución agitada de 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzaldehído (1,3 g, 7,55 mmol) y bromoformo (0,85 ml, 9,75 mmol) en MeOH (10 ml) y dioxano (10 ml) se añadió gota a gota una solución de hidróxido potásico (2,2 g, 39 mmol) en MeOH (10 ml) durante 15 minutos. Se continuó la agitación durante 23 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró a presión reducida para producir 2-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-metoxiacetato potásico como un sólido amarillo claro (3,2 g) que se usó sin purificación adicional. Véase la Patente de EE.UU. n.º 7.129.238.



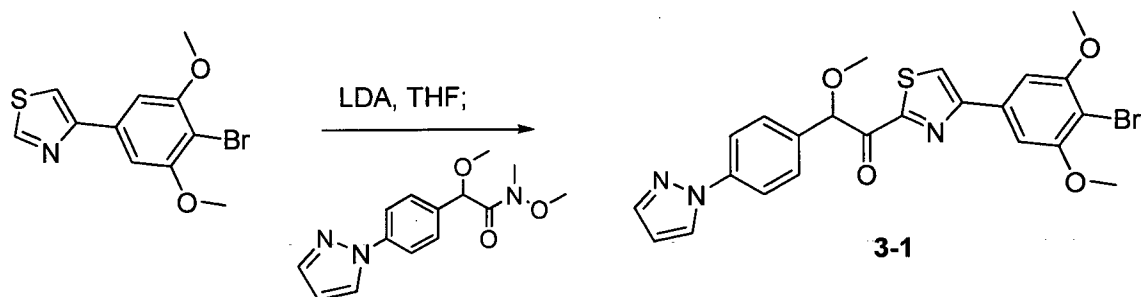
- 30 A una solución agitada de 2-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-metoxiacetato potásico (~ 7,55 mmol) en MeOH seco bajo argón, se añadió ácido sulfúrico (2,0 ml) gota a gota. La mezcla se calentó a 80 °C durante 17 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y después la mezcla se hizo básica con adición de NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (20-35 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-metoxiacetato de metilo como un aceite incoloro (0,88 g, 47 % de rendimiento para dos etapas).



A una solución agitada de 2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metoxiacetato de metilo (0,204 g, 0,83 mmol) en MeOH seco (5 ml) en argón se añadió una solución de KOH en MeOH (1,6 ml de una solución 0,5 M, 8,3 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Después se usó EtOAc adicional para extraer la fase acuosa cuando el pH se ajustó de ~ 8 a ~ 2 utilizando HCl concentrado. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los disolventes se retiraron a presión reducida para obtener ácido 2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metoxiacético (0,18 g, 95 %) que se usó sin purificación adicional.



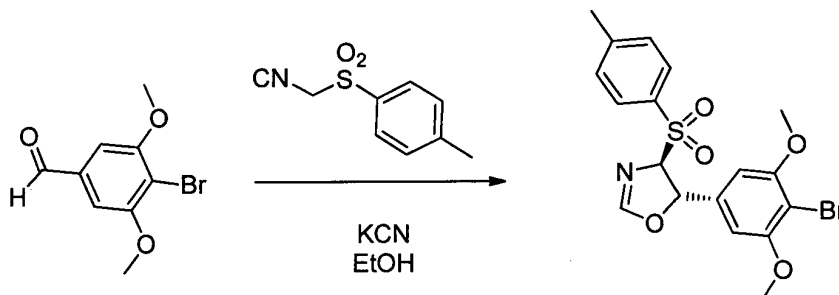
A una solución de ácido 2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-2-metoxiacético (0,18 g, 0,77 mmol) en diclorometano seco (5 ml) en argón se añadió *N*-metilmorfolina (0,18 ml, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió isobutilcloroformiato, (0,11 ml, 0,85 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. después se añadió clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (0,098 g, 1 mmol) en una porción y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (0-80 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida (0,16 g, rendimiento del 76 %).



A una solución a -20 °C de 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)tiazol (0,092 g, 0,305 mmol) en THF anhidro (2 ml) en argón se añadió una solución de LDA (0,18 ml de una solución 2,0 M en THF/heptano/etilbenceno, 0,37 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 30 min, la reacción se enfrió a -78 °C y se añadió una solución de 2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida gota a gota (0,15 g, 0,55 mmol) en THF anhidro (1,5 ml, 1,0 ml). Después de agitar durante 90 min, la mezcla se inactivó con salmuera y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación por cromatografía (0-35 % de EtOAc-hexanos) dio 2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)tiazol-2-il)-2-metoxietanona como un sólido amarillo (0,030 g, 20 % de rendimiento). EM: *m/z* 514,0 [M+H]⁺.

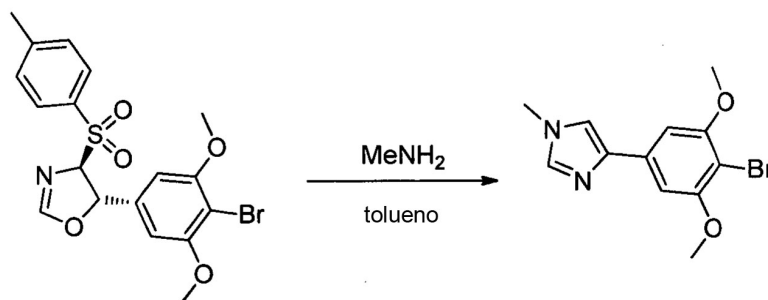
EJEMPLO 4

1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)-1-METIL-1H-IMIDAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA

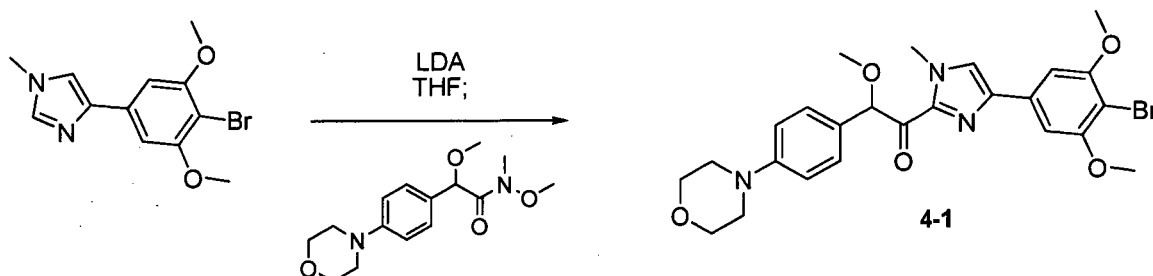


5

A un matraz secado en horno en argón se añadió 4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído (1,0 g, 4,08 mmol), EtOH absoluto (34 ml), *p*-isocianuro de toluensulfonilmetilo (0,78 g, 4,0 mmol) y KCN (0,035 g, 0,54 mmol). La mezcla se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente después se concentró al vacío para dar 5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-tosil-4,5-dihidrooxazol que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación.

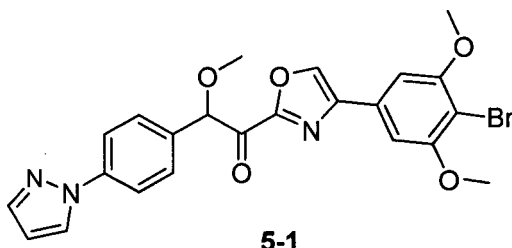


A un tubo de presión secado al horno se añadió 5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-4-tosil-4,5-dihidrooxazol (0,4 g, 0,91 mmol), solución de metilamina-THF (1,8 ml de una solución 2,0 M, 3,6 mmol) y xilenos (5 ml). El tubo se selló en argón y después se calentó a 135 °C durante 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se transfirió y se concentró al vacío después se repartió entre EtOAc y H₂O. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera dos veces, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (50-100 % de EtOAc-hexanos después 2-5 % de MeOH-EtOAc) proporcionó 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1H-imidazol como un sólido amarillo claro (0,056 g, rendimiento 21 %).



El método usado para la etapa de acoplamiento final del Ejemplo 3 se usó con modificación. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La purificación por cromatografía (40-55 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil) etanona (0,0039 g, 4 % de rendimiento). EM: *m/z* 530,1 [M+H]⁺.

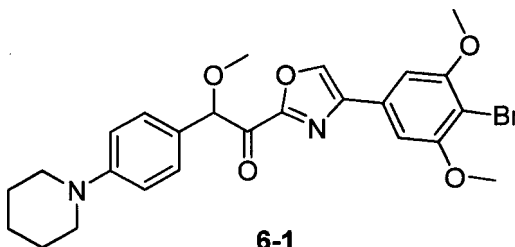
30

EJEMPLO 52-(4-(1*H*-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)OXAZOL-2-IL)-2-METOXIETANONA

Se sintetizó 2-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol-2-il)-2-metoxietanona a partir de 2-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida y 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol por un método similar al utilizado para el Ejemplo 2, excepto que se añadió la amida a la mezcla de reacción a -50 °C. EM: *m/z* 498,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 6

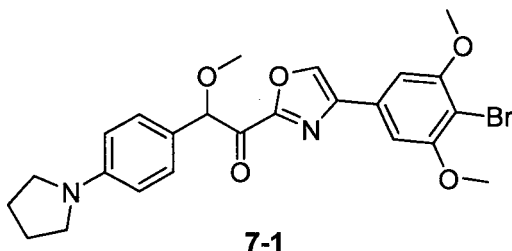
1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)OXAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(PIPERIDIN-1-IL)FENIL)ETANONA



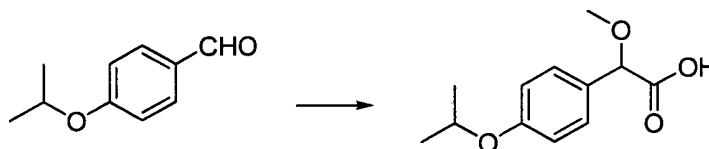
Se sintetizó *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(piperidin-1-il)fenil)acetamida se sintetizó en dos etapas a partir de 4-(piperidin-1-il)benzaldehído siguiendo el método usado para el Ejemplo 1. Se sintetizó 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol-2-il)-2-metoxi-2-(4-(piperidin-1-il)fenil)etanona a partir de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(piperidin-1-il)fenil)acetamida y 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol siguiendo el método usado para el Ejemplo 5. EM: *m/z* 515,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 7

1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)OXAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(PIRROLIDIN-1-IL)FENIL)ETANONA

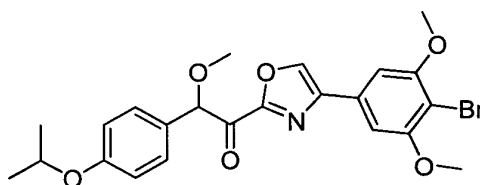


Se sintetizó *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida a partir de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído siguiendo el método usado para la síntesis del Ejemplo 1. Se sintetizó 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol-2-il)-2-metoxi-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)etanona a partir de *N*, 2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamida y 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol siguiendo el método usado para el Ejemplo 2 excepto que la amida se añadió a la mezcla de reacción a -45 °C. EM: *m/z* 501,1 [M+H]⁺.

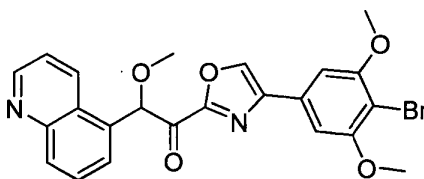
EJEMPLO 8**1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)OXAZOL-2-IL)-2-(4-ISOPROPOXIFENIL)-2-METOXIETANONA**

5

Un matraz secado en horno se cargó con 4-isopropoxibenzaldehído (4,9 g, 29,9 mmol), metanol anhidro (30 ml) y dioxano anhidro (30 ml) y después se equipó con un embudo de adición. El embudo de adición se cargó con una solución de KOH (8,4 g, 149,5 mmol) en metanol anhidro (30 ml) y se añadió una alícuota (~ 2 ml) a la mezcla de reacción. Se añadió bromoformo (3,4 ml, 38,8 mmol) a la mezcla de reacción, después se añadió gota a gota la solución restante de KOH/MeOH durante 10 minutos. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y el pH se ajustó a ~2 usando HCl concentrado y luego se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío dio ácido 2-(4-isopropoxifenil)-2-metoxiacético en forma de un sólido amarillo claro (6,8 g) que se usó sin purificación adicional.

**8-1**

Se sintetizó 2-(4-isopropoxifenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida a partir del ácido 2-(4-isopropoxifenil)-2-metoxiacético siguiendo el método usado para la síntesis del Ejemplo 1. Se sintetizó 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol-2-il)-2-(4-isopropoxifenil)-2-metoxietanona a partir de 2-(4-isopropoxifenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida y 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol siguiendo el método usado para la síntesis del Ejemplo 7. EM: *m/z* 490,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 9**1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)OXAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(QUINOLIN-5-IL)-ETANONA****9-1**

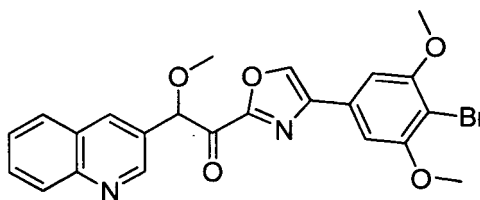
30

Se sintetizó *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(quinolin-5-il)acetamida a partir de quinolin-5-carbaldehído en dos etapas siguiendo el método usado para la síntesis del Ejemplo 1. Se sintetizó 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol-2-il)-2-metoxi-2-(quinolin-5-il)etanona a partir de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(quinolin-5-il)acetamida y 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol siguiendo el método usado para el Ejemplo 2. EM: *m/z* 483,0 [M+H]⁺.

35

EJEMPLO 10

1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)OXAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(QUINOLIN-3-IL)-ETANONA

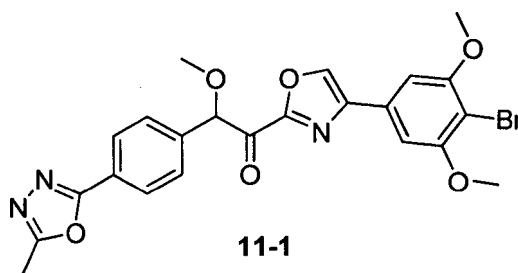
**10-1**

5

Se sintetizó *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(quinolin-3-il)acetamida a partir de quinolin-3-carbaldehído en dos etapas siguiendo el método usado para la síntesis del Ejemplo 1. Se sintetizó 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol-2-il)-2-metoxi-2-(quinolin-3-il)etanona a partir de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(quinolin-3-il)acetamida y 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol siguiendo el método usado para el Ejemplo 2. EM: m/z 483,1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 11

1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)OXAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA

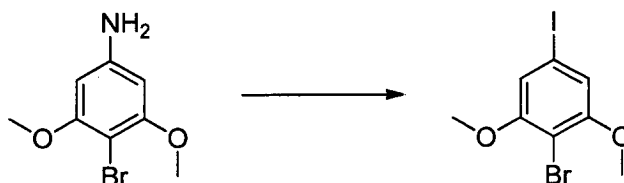
**11-1**

Se sintetizó *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida a partir de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzaldehído en dos etapas siguiendo el método usado para la síntesis del Ejemplo 1. Se sintetizó 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona a partir de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida y 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol siguiendo el método usado para el Ejemplo 2 excepto que la amida se añadió a la mezcla de reacción a -30°C . EM: m/z 514,0 $[M+H]^+$.

25

EJEMPLO 12

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)-ETANONA

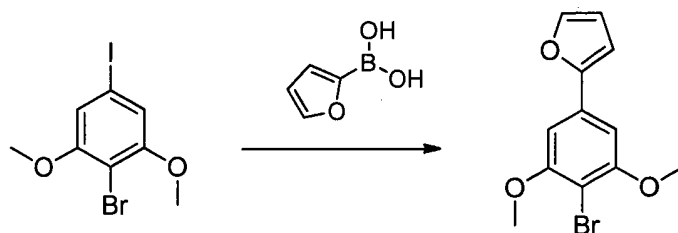


30

A un matraz que contiene una suspensión de 4-bromo-3,5-dimetoxianilina (1,99 g, 8,56 mmol; sintetizado de acuerdo con el documento US2006/128695) en H_2O (60 ml) se añadió lentamente H_2SO_4 concentrado (10 ml). La exotermia se controló enfriando con hielo y luego la reacción se enfrió a -10 a -8°C (temperatura del baño). Después se añadió una solución de NaNO_2 (0,70 g, 10 mmol) en H_2O (3,5 ml) gota a gota durante un período de 6 minutos, la mezcla se agitó durante 70 min. Una solución de KI (2,8 g, 16,9 mmol) en H_2O (3,5 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó de -10 a -5°C durante 30 min. Después de que se retiró el baño frío, la mezcla se agitó durante 80 minutos, después se añadió EtOAc y la mezcla se agitó durante 40 minutos adicionales. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc varias veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 M dos veces, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % dos veces y salmuera después se secaron sobre Na_2SO_4 . La purificación por cromatografía

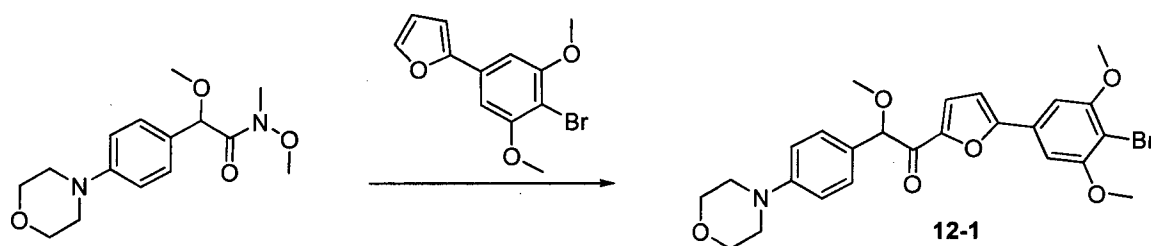
40

(0-20 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-bromo-5-yodo-1,3-dimetoxibenceno (1,86 g, 63 % de rendimiento).



- 5 El 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 2008/040669 como sigue. A un matraz de fondo redondo que contiene 3,5-dimetoxi-4-bromo-yodobenceno (7,9 g, pureza del 85 %, 19,6 mmol), ácido 2-furilborónico (3,4 g, 30,4 mmol), trifenilfosfina (0,358 g, 1,37 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (7,94 g, 14,6 mmol) y Na_2CO_3 (4,9 g, 46,2 mmol) se añadió THF (87 ml) y H_2O (87 ml). La mezcla se desgasificó colocando alternativamente en un vacío y argón tres veces durante varios minutos cada uno.
- 10 Se añadió Pd/C al 10 % (1,36 g) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 17 horas en argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de Celite y se enjuagó con THF y EtOAc. Las capas de filtrado se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (0-25 % Et_2O -hexanos) dio 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano como un sólido blanco (5,06 g, 91 % de rendimiento). TLC del producto R_f 0,35 (15 % de eluyente de EtOAc-hexanos TLC).

15



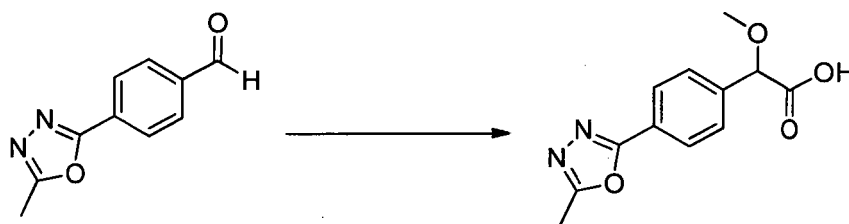
- A una solución de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano (0,203 g, 0,72 mmol) en THF anhidro (2 ml) en argón en un matraz secado al horno enfriado a -78 °C se añadió una solución de diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno; 0,4 ml, 0,8 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 35 min a -78 °C, se añadió una solución de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida (0,315 g, 1,1 mmol) gota a gota en THF (2 ml). Después de agitar durante 25 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 horas. La reacción se inactivó con la adición de NH_4Cl acuoso saturado después se añadieron salmuera y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (35-65 % de EtOAc-hexanos) proporcionó un aceite que se trituró con MeOH- Et_2O (1:1) sometiendo a ultrasonidos. El sólido se recogió en un Buchner, se enjuagó con MeOH- Et_2O (1:1) y se secó al vacío para dar 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-yl)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)fenil)etanona como un sólido amarillo. Se recogió un segundo lote de MeOH- Et_2O (~10 %) para dar un producto adicional (0,220 g en total, 59 % de rendimiento). EM: m/z 516,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

EJEMPLO 13

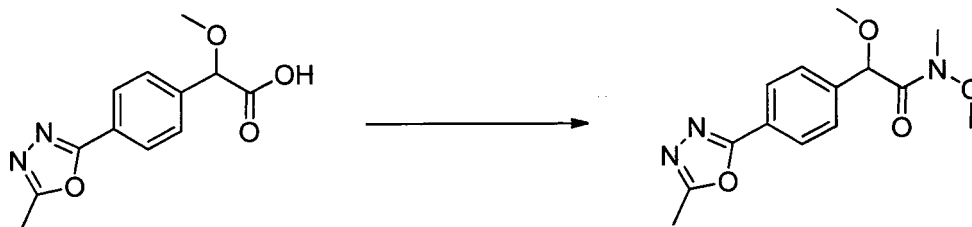
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA

35

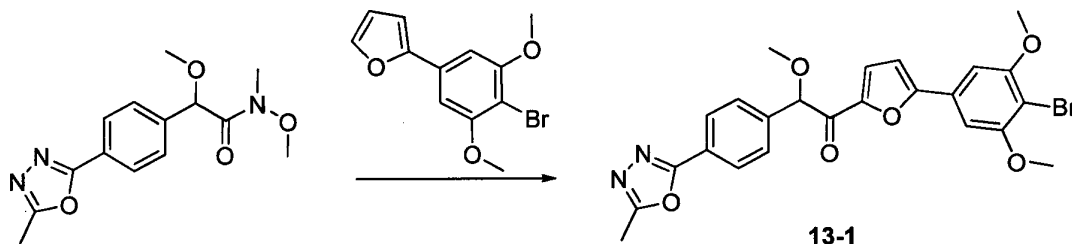


- A una solución de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzaldehído (5,12 g, 27,2 mmol) en MeOH anhidro (27 ml) y dioxano anhidro (27 ml) de -15 a -10 °C (temperatura del baño) se añadieron varias gotas de una solución de KOH (7,6 g, 135,4 mmol) en MeOH (27 ml). Se añadió bromoformo (3 ml, 34,4 mmol), después se añadió la solución de KOH/MeOH restante durante un período de 20 min. La mezcla se agitó durante 1 h y el baño frío se retiró. Después de agitar durante 30 min, la reacción se colocó sobre un baño de hielo y se dejó calentar lentamente a temperatura

ambiente durante la noche, después se concentró a sequedad. Después de disolver en una cantidad mínima de H₂O, el residuo se acidificó a pH 1 con HCl 6 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc varias veces con la adición de salmuera a la capa acuosa durante la extracción. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para dar ácido 2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acético como un semisólido (6,8 g, rendimiento cuantitativo). El producto se usó sin purificación adicional.



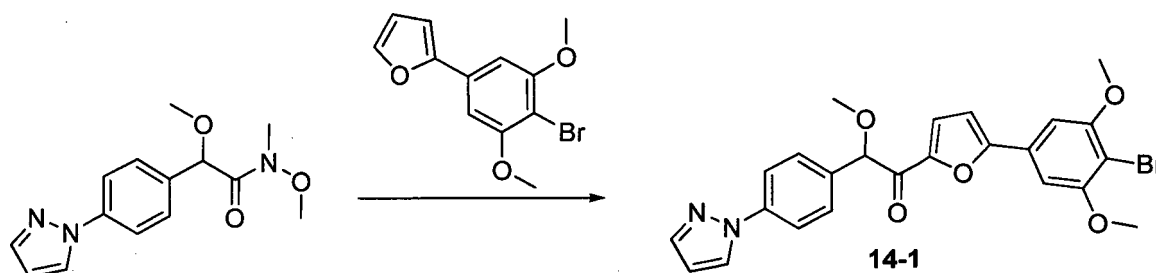
A una solución helada de ácido 2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acético (6,8 g, 27,4 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (270 ml) y diisopropiletilamina (17 ml, 97 mmol) en argón se añadió gota a gota trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (5,6 ml, 30,3 mmol). Después de agitar sobre un baño de hielo durante 45 minutos, se añadió clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (3,40 g, 34,8 mmol) en tres alícuotas durante un período de 15 min. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se retiró el baño de hielo. Después de 3 h, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso, H₂O y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de Celite y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (75-100 % de EtOAc-hexanos después 0-5 % de EtOH-EtOAc) dio *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida como un aceite que solidificó al reposar (2,06 g, 26 % de rendimiento).



Se acopló 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan con *N* 2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el método usado para la síntesis del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (50-80 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona como una espuma amarilla (0,356 g, 40 % de rendimiento). EM: m/z 513,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 14

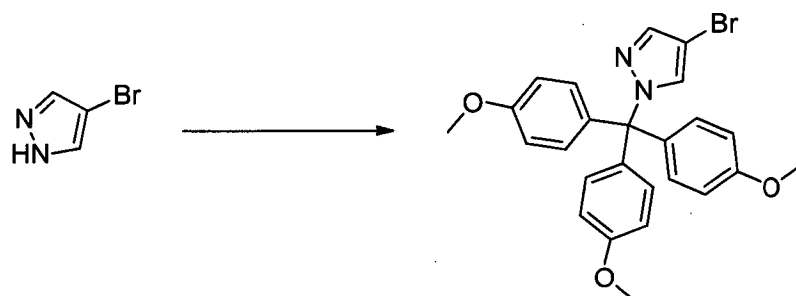
2-(4-(1H-PIRAZOL-1-IL)FENIL)-1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXIETANONA



Se usó el método utilizado para la etapa de acoplamiento final del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (20-55 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)-1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxietanona como un sólido amarillo claro (0,0625 g, 37 % de rendimiento). EM: m/z 497,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 15

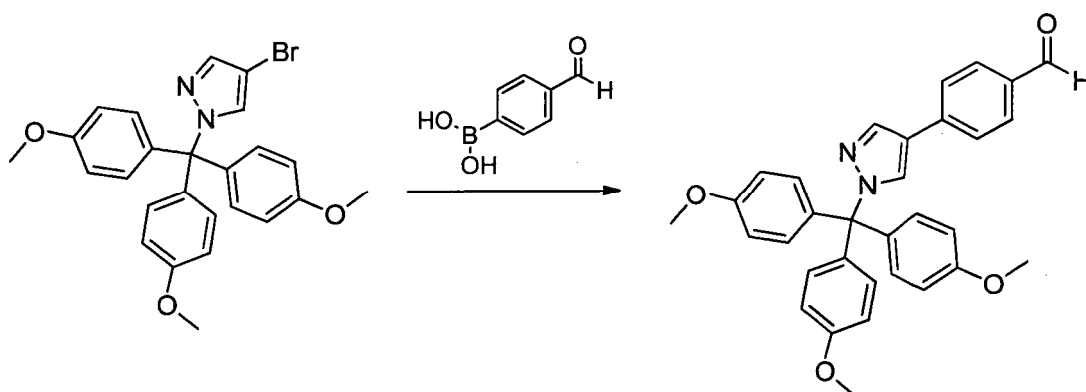
2-(4-(1H-PIRAZOL-4-IL)FENIL)-1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXIETANONA



5

A una suspensión de 4-bromopirazol (1,5 g, 10,2 mmol) y cloruro de 4,4',4''-trimetoxitritilo (4,5 g, 12,2 mmol) en DMF anhidro (20 ml) en argón se le añadió trietilamina (3 ml, 21,5 mmol) y la mezcla se enfrió sobre un baño de hielo. Después de agitar durante 10 min, el baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O tres veces después NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El aceite bruto se recrystalizó en isopropanol para dar 4-bromo-1-(tris (4-metoxifenil)metil)-1H-pirazol como cristales de color blanquecino (dos lotes; 2,55 g, rendimiento del 52 %).

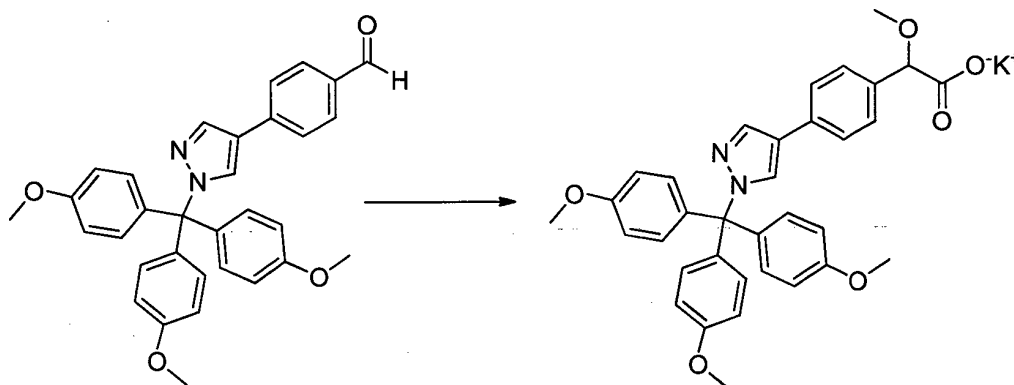
10



15

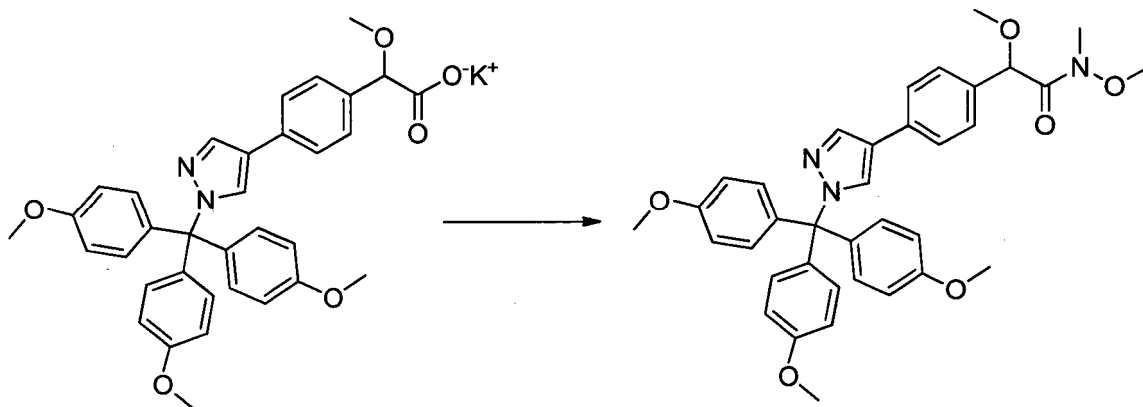
Una mezcla de 4-bromo-1-(tris(4-metoxifenil)metil)-1H-pirazol (1,47 g, 3,1 mmol), ácido (4-formilfenil)borónico (0,94 g, 6,3 mmol) y K₂CO₃ (0,65 g, 4,7 mmol) en DME-H₂O (25 ml, 4:1) se desgasificó colocando alternativamente en vacío y argón tres veces durante varios minutos cada uno. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,35 g, 0,3 mmol) después la mezcla se desgasificó nuevamente. Después de calentar durante 16,5 horas a 80 °C y enfriar a temperatura ambiente, se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (20-30 % de EtOAc-hexanos; conteniendo el EtOAc 1 % de Et₃N) dio 4-(1-(tris(4-metoxifenil)metil)-1H-pirazol-4-il)benzaldehído (1,31 g combinados de dos reacciones, 33 %).

20



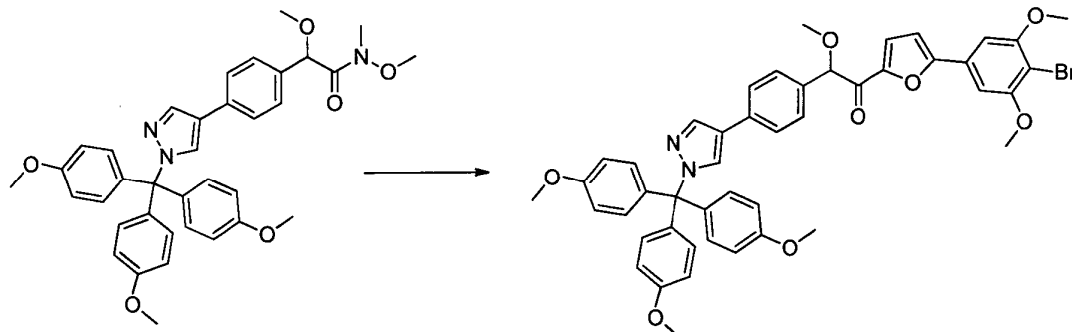
Se usó el método usado para la síntesis del Ejemplo 1, excepto que se aisló la sal de potasio. Tras la reacción a temperatura ambiente, se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se

disolvió en EtOAc, se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El producto se disolvió en EtOAc-tolueno y se concentró para dar 2-metoxi-2-(4-(1-(tris(4-metoxifenil)metil)-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato potásico (1,75 g, rendimiento cuantitativo) que se usó sin purificación adicional.

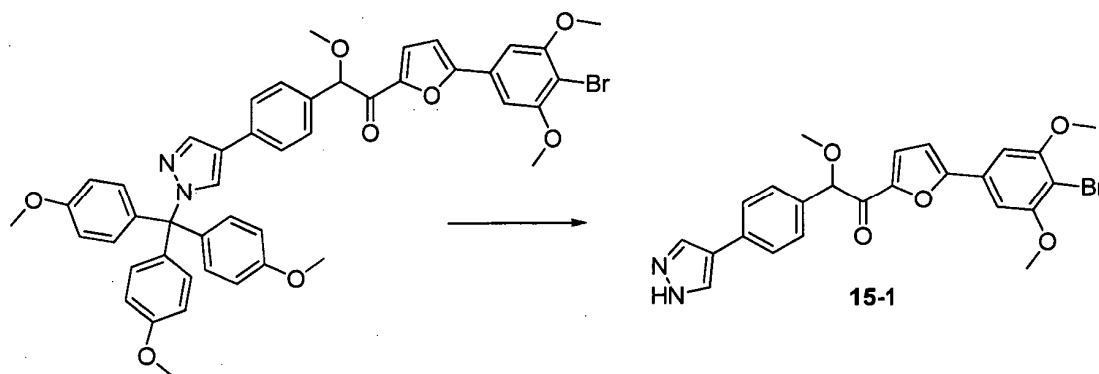


5

A una solución helada de 2-metoxi-2-(4-(1-(tris(4-metoxifenil)metil)-1H-pirazol-4-il)fenil)acetato potásico (1,25 g, 2,1 mmol) en DMF anhidro (10 ml) en argón se añadió diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,1 mmol) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (0,46 ml, 2,5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 30 min después se añadió clorhidrato de *N*Odimetilhidroxilamina (0,303 g, 3,1 mmol). Después de agitar durante 15 minutos más en un baño de hielo, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 horas. Se añadió H₂O y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, NH₄Cl acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (45-90 % de EtOAc-hexanos; conteniendo el EtOAc 1 % de Et₃N) para dar *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(1-(tris(4-metoxifenil)metil)-1H-pirazol-4-il)fenil)acetamida (0,478 g de dos reacciones, rendimiento global del 32 %).



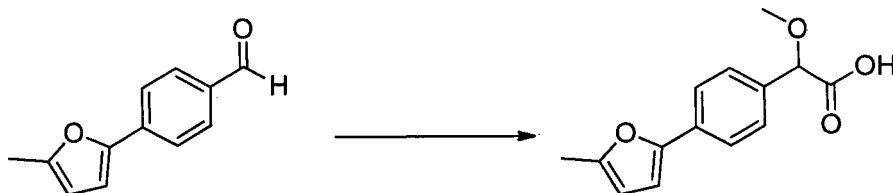
Se usó el método usado para la etapa de acoplamiento final del Ejemplo 12, excepto con un tiempo de reacción más corto a temperatura ambiente de 70 min. La purificación por cromatografía (35-90 % de EtOAc-hexanos; conteniendo el EtOAc 1 % de Et₃N) proporcionó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(1-(tris(4-metoxifenil)metil)-1H-pirazol-4-il)fenil)etanona como un sólido (0,10 g, 18 % de rendimiento).



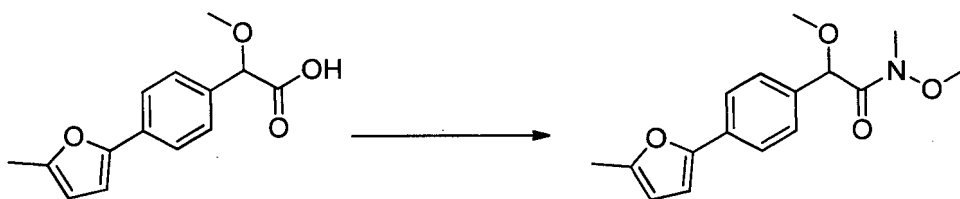
A una suspensión de 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(1-(tris(4-metoxifenil)metil)-1*H*-pirazol-4-il)fenil)etanona (0,10 g, 0,12 mmol) en MeOH-H₂O (22 ml, 10:1) se añadió *para*-toluensulfonato de piridinio (0,046 g, 0,16 mmol). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con una pequeña cantidad de H₂O después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (50-100 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-(4-(1*H*-pirazol-4-il)fenil)-1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxietanona como una espuma amarillo claro (0,010 g, 17 % de rendimiento). EM: m/z 497,0 [M+H]⁺.

EJEMPLO 16

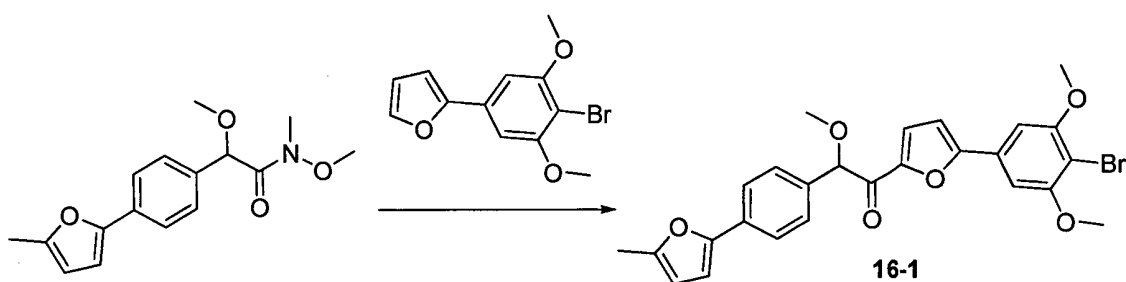
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METILFURAN-2-IL)FENIL)ETANONA



Se sintetizó ácido 2-metoxi-2-(4-(5-metilfuran-2-il)fenil)acético a partir de 4-(5-metilfuran-2-il)benzaldehído usando el método descrito para el Ejemplo 1 (3,3 g, rendimiento cuantitativo). El producto se usó sin purificación adicional.



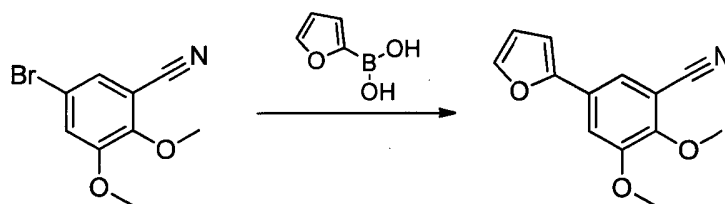
Se sintetizó *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamida a partir del ácido 2-metoxi-2-(4-(5-metilfuran-2-il)fenil)acético siguiendo el método usado para el Ejemplo 13. El producto se aisló como un aceite naranja (0,693 g, rendimiento del 18 %).



Se acopló 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano con *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metilfuran-2-il)fenil)acetamida siguiendo el método usado para la etapa de acoplamiento final del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (30-60 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metilfuran-2-il)fenil)etanona como un sólido de color naranja pálido (0,172 g, 47 % de rendimiento). EM: m/z 511,0 [M+H]⁺.

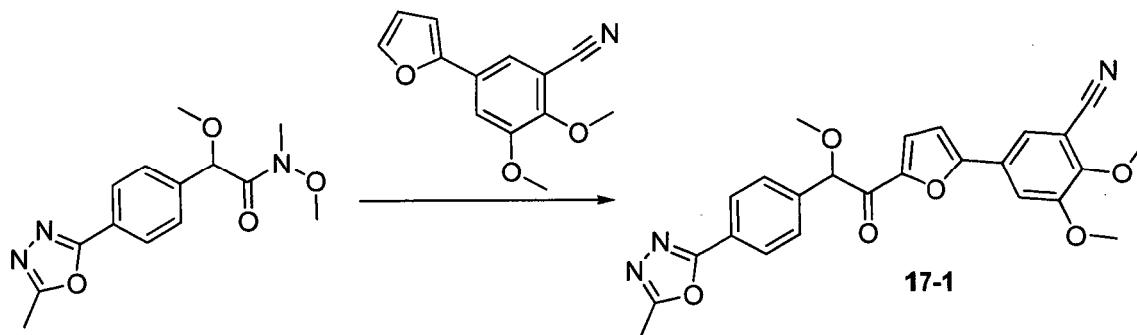
EJEMPLO 17

2,3-DIMETOXI-5-(5-(2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ACETIL)FURAN-2-IL)-BENZONITRILO



A una mezcla de 5-bromo-2,3-dimetoxibenzonitrilo (0,958 g, 4,0 mmol), ácido 2-furilborónico (0,53 g, 4,7 mmol), dioxano (24 ml), H₂O (8 ml) y Na₂CO₃ (1,1 g, 10,4 mmol) se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,23 g, 0,2 mmol). La mezcla se desgasificó colocando alternativamente en vacío y argón tres veces durante varios minutos, después se calentó a 85 °C en argón durante 16,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (0-20 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 5-(furan-2-il)-2,3-dimetoxibenzonitrilo como un sólido blanco (0,85 g, 94 % de rendimiento).

10



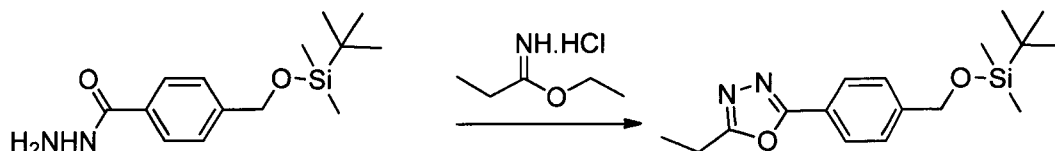
El método usado para la etapa de acoplamiento final del Ejemplo 12 se siguió para la reacción de 5-(furan-2-il)-2,3-dimetoxibenzonitrilo y N,2-dimetoxi-N-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida, excepto que la reacción se realizó a una temperatura de -40 a -25 °C después se calentó a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía (20-100 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2,3-dimetoxi-5-(5-(2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetil)furan-2-il)benzonitrilo (0,040 g, rendimiento del 13 %). EM: m/z 460,2 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 18

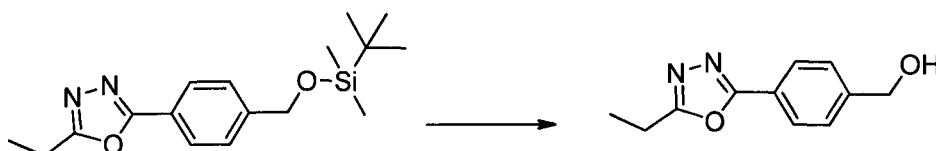
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-(4-(5-ETIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)-2-METOXIETANONA

5



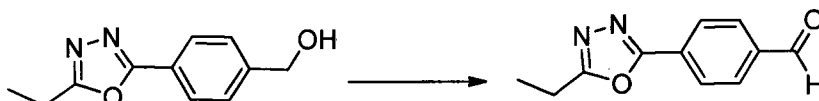
A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzohidracida (6,0 g, 21,4 mmol; informado en Tanaka, H et al. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2390) y clorhidrato de propionimidato de etilo (3,5 g, 25,7 mmol; preparación incluida en el documento WO2007/73299 A1) en EtOH (120 ml) se añadió Et₃N (2,59 g, 25,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h después se concentró al vacío. El residuo se repartió en EtOAc y H₂O y los extractos orgánicos se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) dio 2-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol como un aceite marrón (3,0 g, 44 % de rendimiento).

15



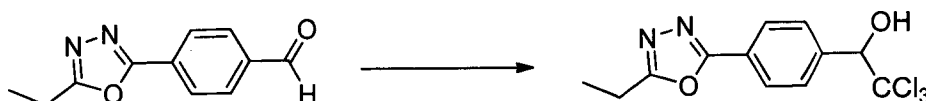
A una solución helada de 2-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-5-etil-1,3,4-oxadiazol (3,0 g, 9,4 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió HCl 1 M (20 ml, 20 mmol) gota a gota. La reacción se agitó sobre hielo durante 1 hora después se concentró. El residuo se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilmetanol como un sólido blanquecino (1,92 g, rendimiento del 93 %).

25



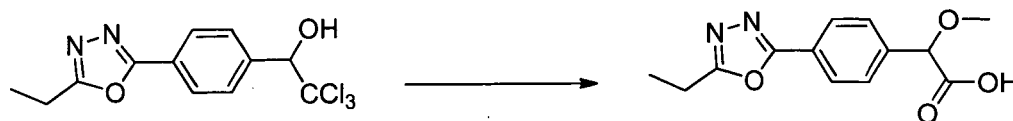
A una solución de 4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilmetanol (1,8 g, 8,8 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se añadieron tamices moleculares (1,5 g, 4 Å) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió clorocromato de piridinio (2,27 g, 10,5 mmol) en porciones a la mezcla de reacción después se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se filtró a través de Celite y se enjuagó con CH₂Cl₂ adicional. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) proporcionó 4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzaldehído como un sólido blanquecino (1,3 g, 70 %).

30



A una solución de 4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzaldehído (1,6 g, 7,9 mmol) en DMH anhidro (7 ml) se añadió CHCl₃ (2,13 g, 17,8 mmol). Después de enfriar a -10 °C, se añadió gota a gota una solución de KOH (0,31 g, 5,5 mmol) en MeOH anhidro (1,5 ml) durante 20 min. Después de agitar a -10 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M. El sólido formado se recogió en un Buchner, se lavó con H₂O y se secó al vacío para dar 2,2,2-tricloro-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanol como un sólido blanco (2,0 g, 80 % rendimiento).

40



A una solución de 2,2,2-tricloro-1-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanol (2,0 g, 6,25 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (12,5 ml) y se añadió MeOH anhidro (15 ml) a una solución de NaOH (1,25 g, 31,3 mmol) en MeOH anhidro (15 ml). Tras agitar durante 4 h a 55 °C, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se neutralizó con NH₄Cl acuoso saturado, se acidificó cuidadosamente con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con

45

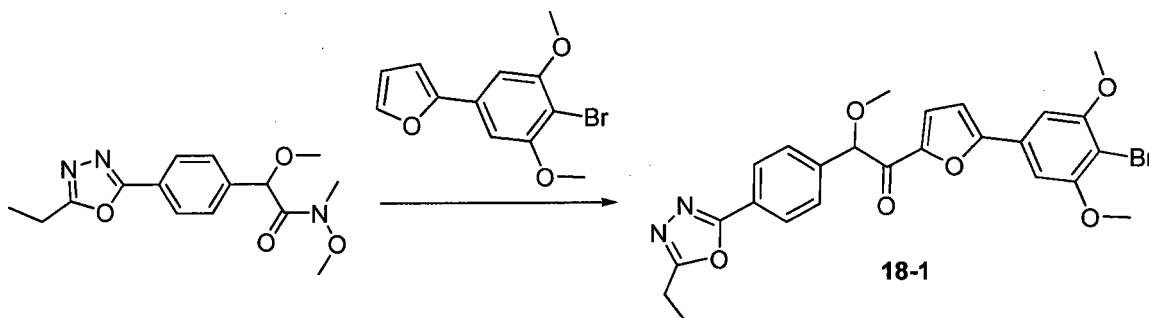
Et₂O para dar ácido 2-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-metoxiacético como un sólido blanquecino (1,2 g, 73 % de rendimiento).



5

El método usado para la síntesis del Ejemplo 1 se siguió para la síntesis de 2-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N,2-dimetoxi-N-metilacetamida a partir del ácido 2-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-metoxiacético. La purificación por cromatografía (20 % de EtOAc-hexanos) dio 2-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N,2-dimetoxi-N-metilacetamida como un sólido amorfo (0,55 g, 40 % de rendimiento).

10



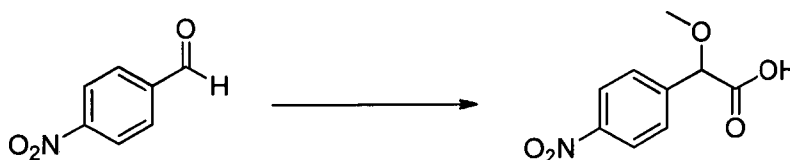
El método usado para la etapa de acoplamiento final del Ejemplo 12 se siguió para la reacción de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano con 2-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N,2-dimetoxi-N-metilacetamida. La purificación por cromatografía (20-100 % de EtOAc-hexanos) dio 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-(4-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-metoxietanona como una espuma amarilla (0,037 g, 12 % de rendimiento). EM: m/z 527,1 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 19

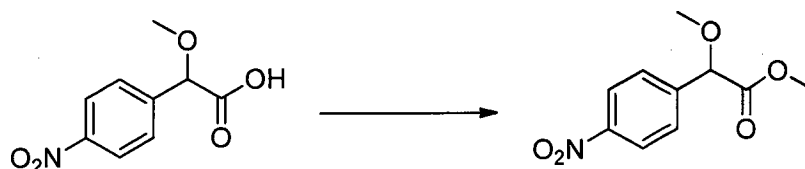
20

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-(4-(1,1-DIOXIDOISOTIAZOLIDIN-2-IL)FENIL)-2-METOXIETANONA



25

Se siguió el método usado para la síntesis del Ejemplo 1 para la síntesis de ácido 2-metoxi-2-(4-nitrofenil)acético a partir de 4-nitrobenzaldehído. El ácido aislado después de la extracción acuosa se usó sin purificación adicional (5,3 g, rendimiento del 76 %).



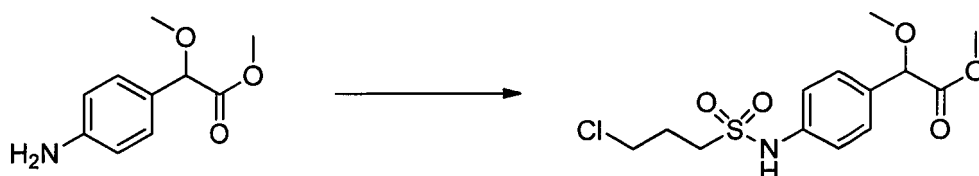
30

El ácido 2-metoxi-2-(4-nitrofenil) acético se esterificó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 3. La purificación por cromatografía (15-22 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-metoxi-2-(4-nitrofenil)acetato de metilo en forma de un aceite amarillo (2,15 g, 38 % de rendimiento).

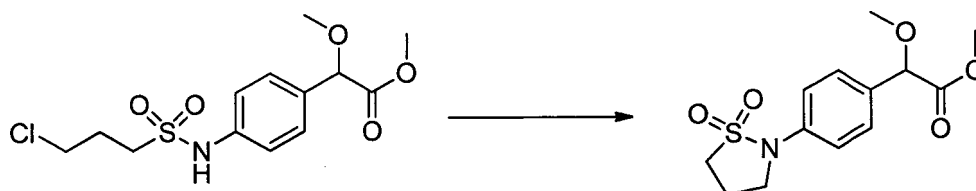
35



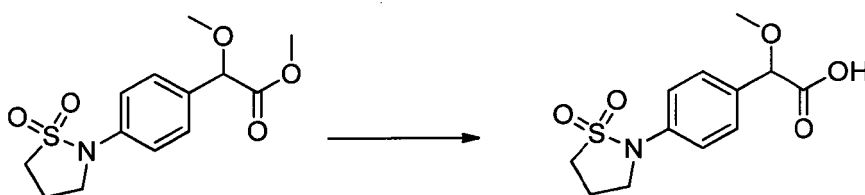
Se desgasificó una solución de 2-metoxi-2-(4-nitrofenil)acetato de metilo (0,42 g, 1,87 mmol) en EtOH absoluto (15 ml) colocando de forma alterna en vacío y argón tres veces durante varios minutos cada uno, después se añadió Pd/C al 10 % (0,19 g). La mezcla se agitó en H₂ (1 atm.) durante 3 horas después se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite y gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (25-40 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-(4-aminofenil)-2-metoxiacetato de metilo en forma de un aceite amarillo que contiene impurezas (0,6 g de dos lotes, 77 % de rendimiento). El compuesto se utilizó sin purificación adicional.



10 A una solución de 2-(4-aminofenil)-2-metoxiacetato de metilo (0,6 g, 3,07 mmol) en piridina anhidra (6 ml) en argón se añadió cloruro de 3-cloropropan-1-sulfonilo (0,5 ml, 4,11 mmol). La reacción exotérmica se enfrió brevemente sobre un baño de H₂O frío. Después de agitar durante 1 h, la reacción se diluyó con H₂O, HCl 1 M y salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 M, H₂O y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar 2-(4-(3-cloropropilsulfonamido)fenil)-2-metoxiacetato de metilo en forma de un aceite de color naranja (1,03 g, rendimiento cuantitativo). El producto se usó sin purificación adicional.



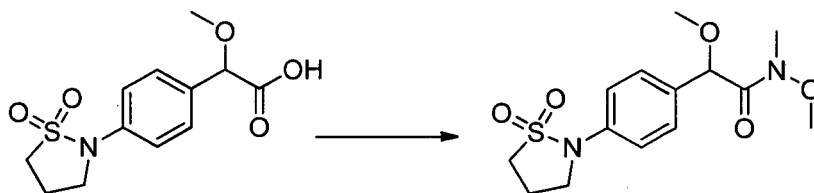
20 A una solución de 2-(4-(3-cloropropilsulfonamido)fenil)-2-metoxiacetato de metilo (1,03 g, 3,07 mmol) en DMH anhidro (10 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,5 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C en argón durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H₂O, HCl 1 M y salmuera, después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 M, H₂O y salmuera después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con Et₂O-EtOAc. Después de asentarse durante la noche, se decantaron los sólidos de la solución y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (50-70 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-2-metoxiacetato de metilo como un aceite impuro (0,69 g, 75 % de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.



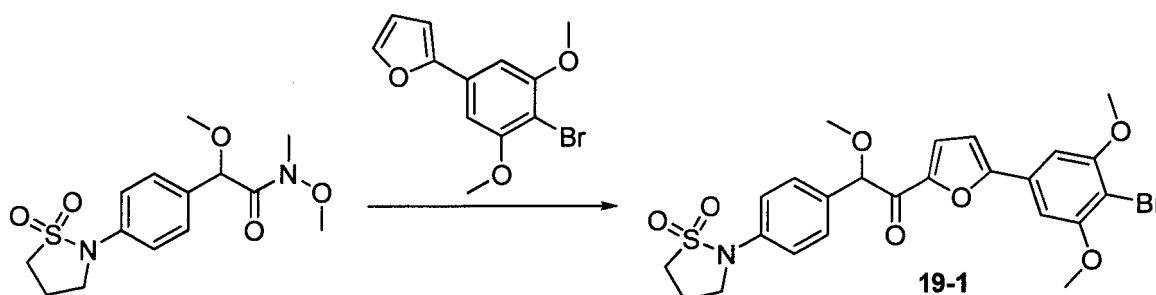
30

A una solución de 2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-2-metoxiacetato de metilo (0,48 g, 1,6 mmol) en MeOH (21 ml) se añadió NaOH 1 M (7 ml, 7 mmol) lentamente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 23 h, los compuestos volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en H₂O. Se añadió EtOAc a la solución acuosa y se añadieron lentamente NH₄Cl acuoso saturado y HCl 1 M hasta que el pH ~3. La mezcla se extrajo con EtOAc, después la capa acuosa se acidificó a pH 1 y se extrajo con EtOAc de nuevo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar ácido 2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-2-metoxiacético en forma de una espuma amarilla (0,378 g, 82 % de rendimiento). El producto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.

40



Se sintetizó 2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-N,2-dimetoxi-N-metilacetamida a partir del ácido 2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-2-metoxiacético siguiendo el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 13. La purificación por cromatografía (0-4 % de EtOH-EtOAc) dio un aceite que se trituró con Et₂O. El sólido se secó al vacío para dar 2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-N,2-dimetoxi-A-metilacetamida pura como un polvo amarillo claro (0,182 g, 64 % de rendimiento).



10

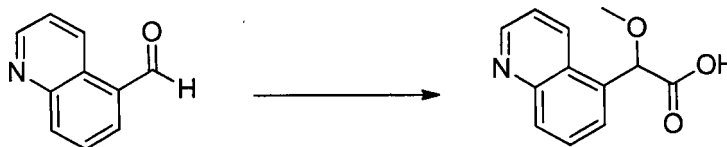
Se sintetizó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)fenil)-2-metoxietanona a partir de 2-(4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) fenil) -N, 2-dimetoxi-A-metilacetamida y 2- (4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano siguiendo el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) proporcionó el Ejemplo 19 en forma de un sólido amarillo (0,111 g, rendimiento del 37 %). EM: m/z 550,1 [M+H]⁺.

15

EJEMPLO 20

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(QUINOLIN-5-IL)-ETANONA

20



A una solución helada de quinolin-5-carbaldehído (3,5 g, 22,3 mmol) en MeOH anhidro (30 ml) y dioxano anhidro (30 ml) se añadieron varias gotas de una solución de KOH (6,2 g, 113,4 mmol) en MeOH (30 ml). Se añadió bromoformo (2,5 ml, 30 mmol), después se añadió la solución de KOH/MeOH restante durante un período de 10 min. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a sequedad. Después de disolver en una cantidad mínima de H₂O, el residuo se acidificó a pH 1 con HCl concentrado. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc varias veces con la adición de salmuera a la capa acuosa durante la extracción. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar el ácido 2-metoxi-2-(quinolin-5-il)acético como un semisólido (2,8 g, rendimiento del 58 %). El producto se usó sin purificación adicional.

30

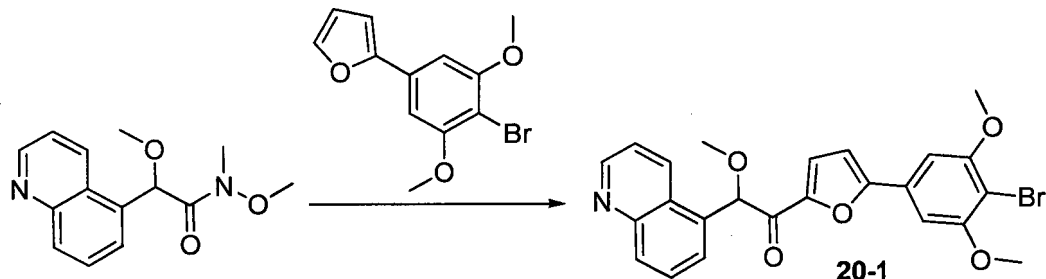


A una solución helada de ácido 2-metoxi-2-(quinolin-5-il)acético (2,8 g, 12,9 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) y NMM (3,1 ml, 29 mmol) en argón se añadió clorofornato de isobutilo (1,9 ml, 14 mmol) gota a gota. Después de agitar sobre un baño de hielo durante 40 minutos, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,63 g, 16,8 mmol) en tres alícuotas durante un período de 15 min. La mezcla se agitó durante 15 minutos después se retiró el baño de hielo. Después de 24 h, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se agitó durante 30 min. Las capas se separaron y la

35

capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 saturado acuoso, H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (0-100 % de EtOAc-hexanos) dio *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(quinolin-5-il)acetamida como un aceite que se volvió cristalino al reposar (1,8 g, 60 % de rendimiento).

5



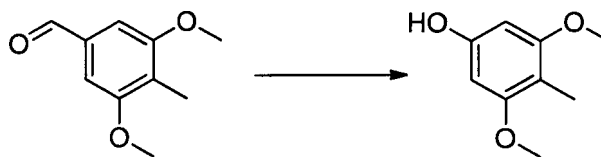
Se sintetizó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(quinolin-5-il)etanona a partir de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(quinolin-5-il)acetamida y 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano siguiendo el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) proporcionó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(quinolin-5-il)etanona como una espuma amarillo claro (0,102 g, 46 % de rendimiento). EM: m/z 482,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

EJEMPLO 21

15

1-(5-(3,5-DIMETOXI-4-METILFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA



20

A una solución de 3,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído (3,0 g, 16,8 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (77 % de pureza; 5,8 g, 25,9 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 19 h, se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico adicional (77 % de pureza; 3,5 g, 15,6 mmol). Después de calentar durante 4 horas a 40 °C y enfriar a temperatura ambiente, se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ acuoso al 10 % y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ acuoso al 10%, ~5 % de NaHCO_3 acuoso y salmuera después se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para dar formiato de 3,5-dimetoxi-4-metilfenilo en forma de un sólido amarillo (2,9 g, rendimiento del 88 %).

25

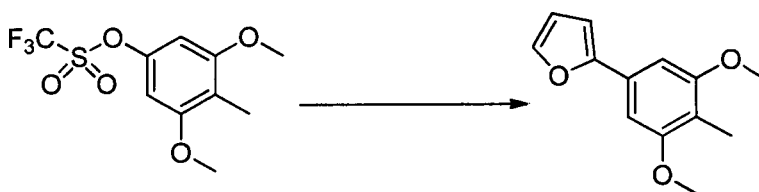
A una solución de formiato de 3,5-dimetoxi-4-metilfenilo (2,9 g, 14,8 mmol) en MeOH húmedo (81 ml) se añadió K_2CO_3 (8,1 g, 58,6 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente después se añadió H_2O (2-3 ml). Después de agitar durante 21 h, la mezcla se diluyó con H_2O , se acidificó con HCl 6 M a pH 3-4 y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (0-35 % de EtOAc-hexanos) dio 3,5-dimetoxi-4-metilfenol como un polvo amarillo impuro (0,71 g, rendimiento del 29 %).

35



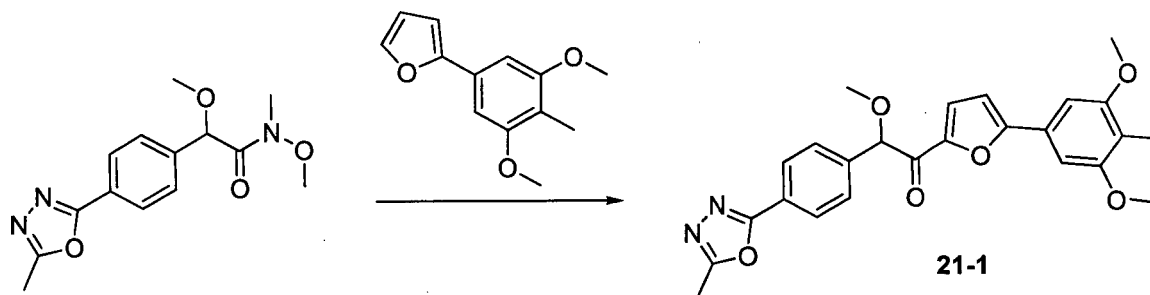
A una suspensión de 3,5-dimetoxi-4-metilfenol en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) en argón se añadió piridina seca (0,4 ml, 4,9 mmol) después la mezcla se enfrió sobre un baño de hielo. Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (0,52 g, 3,1 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y se agitó, después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O y NaHCO_3 acuoso saturado después se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para dar trifluorometansulfonato de 3,5-dimetoxi-4-metilfenilo en forma de un aceite amarillo (0,508 g, 60 % de rendimiento). El producto se usó sin purificación adicional.

45



A una solución de trifluorometansulfonato de 3,5-dimetoxi-4-metilfenilo (0,50 g, 1,67 mmol) en DME (15 ml) se añadió ácido 2-furilborónico (0,245 g, 2,2 mmol), LiCl (0,149 g, 3,5 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (1,8 ml, 3,6 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,098 g, 0,085 mmol) y la mezcla se desgasificó como se describió anteriormente. La reacción se calentó a 80 °C en argón durante 22 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, NH₄Cl acuoso saturado, H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (0-25 % Et₂O-hexanos) dio 2-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)furano como un sólido blanco (0,28 g, rendimiento del 77 %).

10

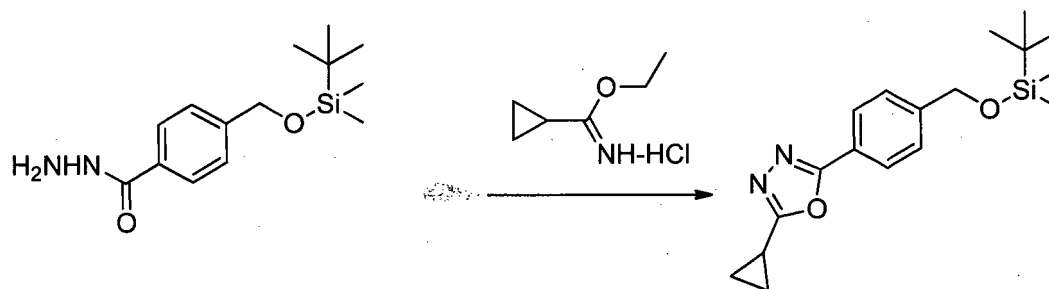


N,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida se hizo reaccionar con 2-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)furano de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) dio 1-(5-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona como una espuma amarilla (0,148 g, rendimiento del 29 %). EM: *m/z* 449,2 [M+H]⁺.

15

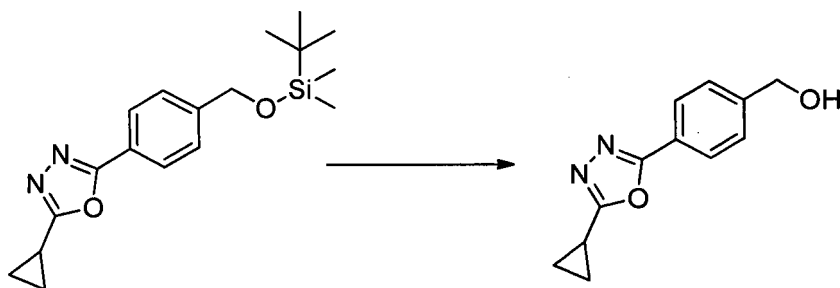
EJEMPLO 22

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-(4-(5-CICLOPROPIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)-2-METOXIETANONA

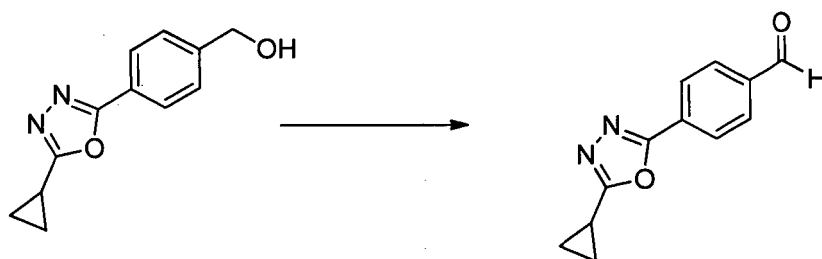


4-(((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)benzohidrazida se hizo reaccionar con clorhidrato de ciclopropancarbimato de etilo de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 18. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) dio 2-(4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol como un aceite marrón (3,7 g, 40 % de rendimiento).

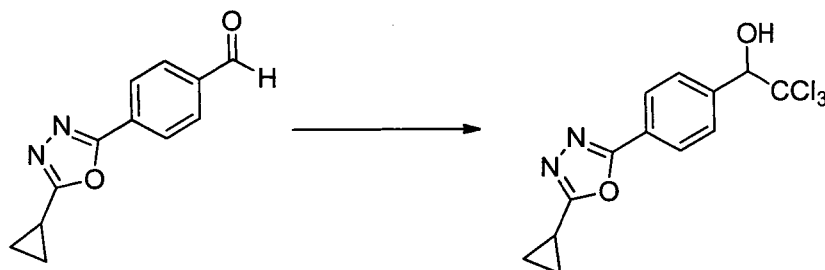
25



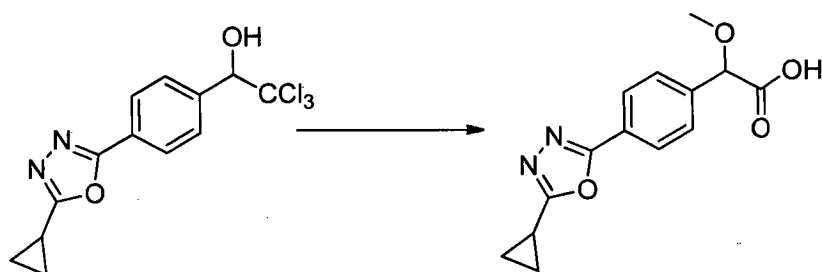
Se sintetizó 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)metanol a partir de 2-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil)-5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18. Se aisló 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)metanol como un sólido blanquecino y se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional (2,2 g, 84 % de rendimiento).



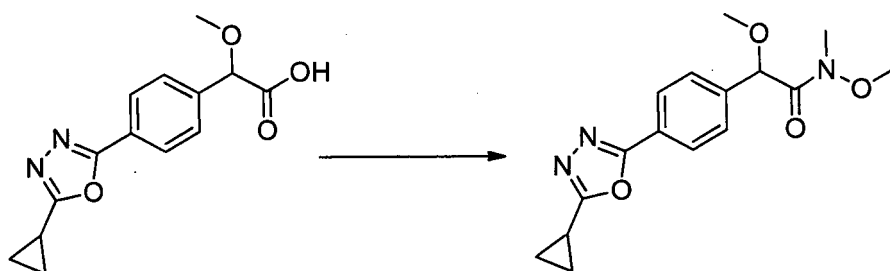
10 Se sintetizó 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzaldehído a partir de 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)metanol de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 18. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) dio 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzaldehído como un sólido blanco (1,8 g, 82 % de rendimiento).



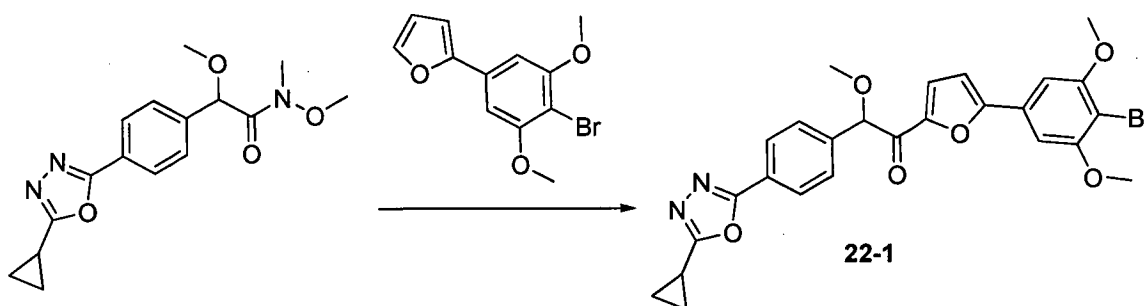
15 Se sintetizó 2,2,2-tricloro-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanol a partir de 4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 18. El producto se aisló como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional (2,5 g, rendimiento del 89 %).



20 Se sintetizó 2-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-metoxiacético a partir de 2,2,2-tricloro-1-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanol siguiendo el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 18. El producto se aisló como un semisólido amarillo y se usó para la siguiente etapa sintética sin purificación adicional (1,8 g, 25
rendimiento del 90 %).



Se sintetizó 2-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida a partir del ácido 2-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-metoxiacético de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 18. El producto se aisló como un semisólido blanco (0,56 g, rendimiento del 27 %).

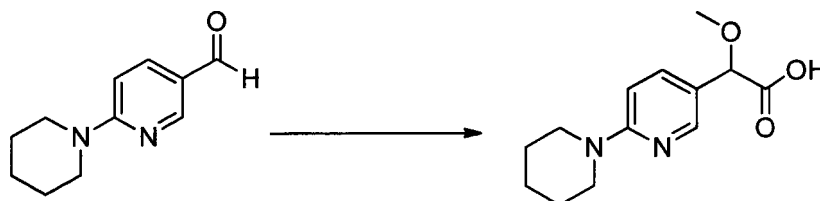


2-(4-(5-Ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida se hizo reaccionar con 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) dio 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-metoxietanona como una espuma amarilla (0,126 g, 31 % de rendimiento). EM: m/z 539,2 $[M+H]^+$.

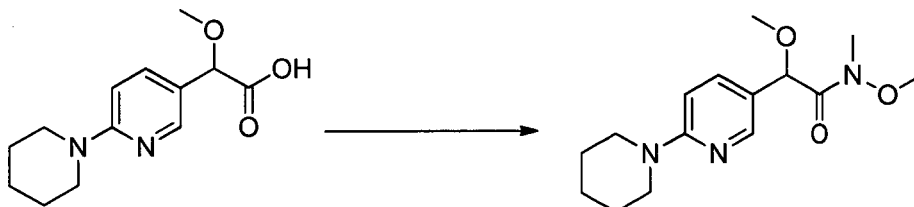
EJEMPLO 23

15

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(6-(PIPERIDIN-1-IL)PIRIDIN-3-IL)ETANONA



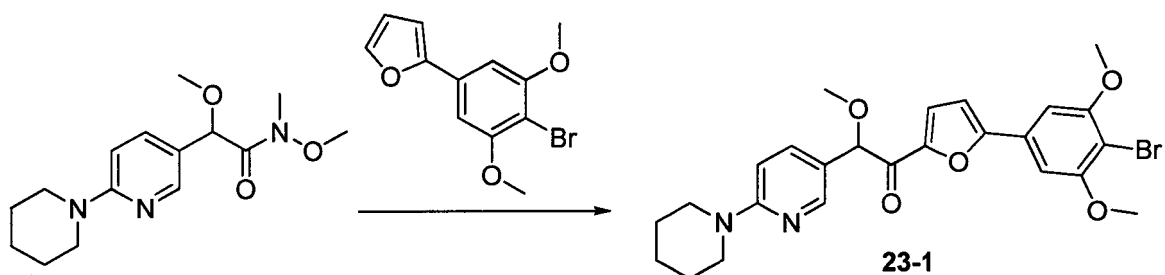
20 Se sintetizó ácido 2-metoxi-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)acético a partir de 6-(piperidin-1-il)nicotinaldehído de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 1, excepto que la mezcla de reacción se enfrió sobre hielo antes de la adición de una solución de KOH-MeOH. El producto se aisló como una espuma de color beige claro y se usó sin purificación adicional (0,569 g, rendimiento del 52 %).



25

Se sintetizó *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)acetamida a partir de ácido 2-metoxi-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)acético de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 13. La purificación por cromatografía (50-100 % de EtOAc-hexanos) proporcionó el producto en forma de un aceite naranja (0,295 g, 46 % de rendimiento).

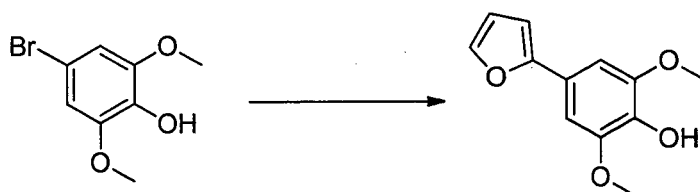
30



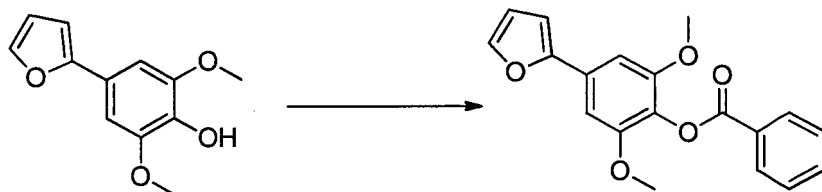
N,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)acetamida se hizo reaccionar con 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano de acuerdo con el procedimiento usado para el Ejemplo 12. La purificación por cromatografía 5 (20-75 % de EtOAc-hexanos) dio 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(6-(piperidin-1-il)piridin-3-il)etanona como un sólido amarillo claro (0,328 g, 65 % de rendimiento). EM: m/z 515,4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 24

10 BENZOATO DE 2,6-DIMETOXI-4-(5-(2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ACETIL)FURAN-2-IL)FENILO

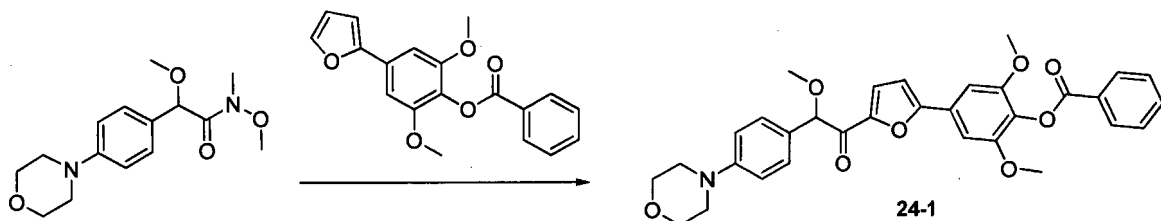


4-Bromo-2,6-dimetoxifenol (Lee, H.; et al. *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 1019) se acopló con ácido 2-furilborónico de acuerdo con el procedimiento usado en la síntesis del Ejemplo 21. La purificación por cromatografía (20-40 % de EtOAc-hexanos) dio 4-(furan-2-il)-2,6-dimetoxifenol en forma de un sólido de color naranja claro (1,95 g, 79 % de rendimiento).



20

A una solución de 4-(furan-2-il)-2,6-dimetoxifenol (1,3 g, 5,9 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 ml) en argón se añadió Et_3N (1,6 ml, 11,5 mmol) después la mezcla se enfrió sobre un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (0,75 ml, 6,4 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h. se añadieron $NaHCO_3$ acuoso al 10 % y CH_2Cl_2 , se agitaron y se separaron las capas. Los orgánicos se lavaron con H_2O y $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron sobre 25 $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (0-25 % de EtOAc-hexanos) dio benzoato de 4-(furan-2-il)-2,6-dimetoxifenilo como un sólido amarillo claro (0,54 g aislados de cromatografía de aproximadamente la mitad del producto bruto); rendimiento del 57 %).



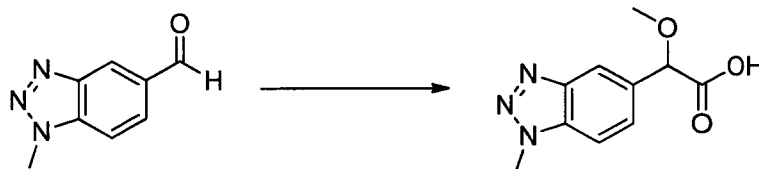
30

Se hizo reaccionar benzoato de 4-(furan-2-il)-2,6-dimetoxifenilo con *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis del Ejemplo 12 excepto que la

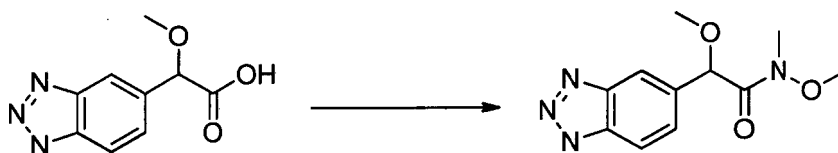
reacción se calentó a solo 0 °C. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) proporcionó benzoato de 2,6-dimetoxi-4-(5-(2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)acetil)furan-2-il)fenilo como un sólido amarillo (0,257 g, 50 % de rendimiento). EM: m/z 558,2 [M+H]⁺.

5 EJEMPLO 25

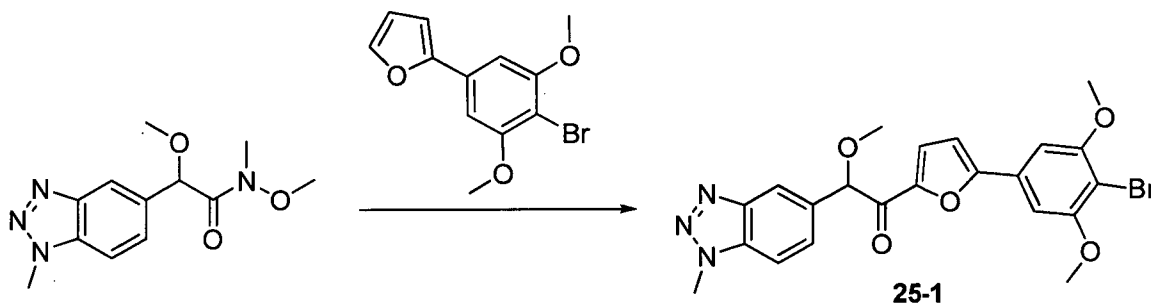
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(1-METIL-1H-BENZO [d] [1,2,3]TRIAZOL-5-IL)ETANONA



Se sintetizó ácido 2-metoxi-2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acético a partir de 1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 23. El producto puro se aisló en forma de un sólido amarillo (1,5 g, rendimiento del 96 %).



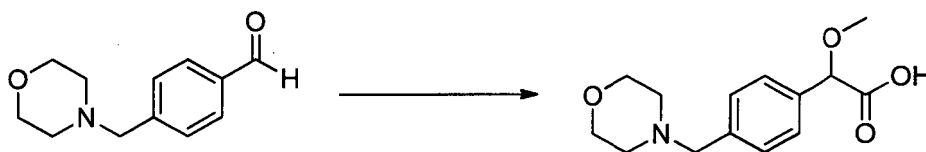
Se sintetizó *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida a partir de ácido 2-metoxi-2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acético de acuerdo con el método usado para la síntesis del Ejemplo 13. La purificación por cromatografía (60-100 % de EtOAc-hexanos) dio *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida como un sólido amarillo (1,02 g, 57 % de rendimiento).



25 *N*,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida se acopló con 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 13. La purificación por cromatografía proporcionó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)etanona como una espuma de color amarillo claro (0,153 g, 34 % de rendimiento). EM: m/z 486,1 [M+H]⁺.

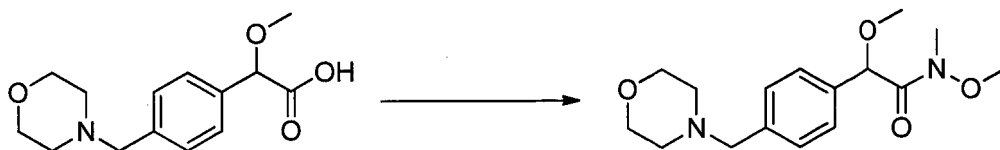
30 EJEMPLO 26

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(MORFOLINOMETIL)FENIL)ETANONA

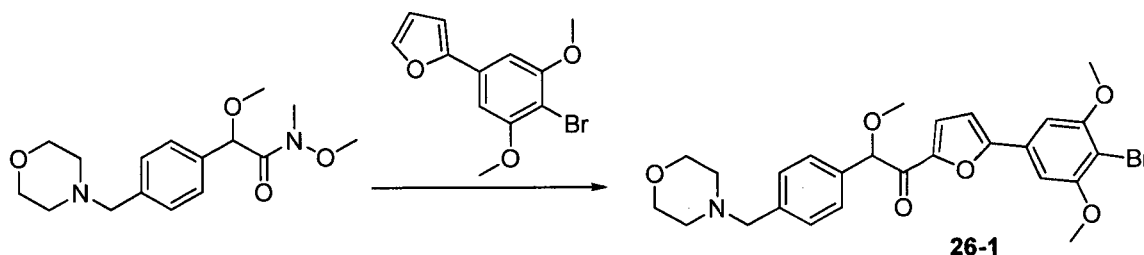


Se sintetizó ácido 2-metoxi-2-(4-(morfolinometil)fenil)acético a partir de 4-(morfolinometil)benzaldehído siguiendo el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 23. Siguiendo la reacción, los compuestos volátiles se retiraron al vacío. El residuo se redisolvió en una cantidad mínima de H₂O y se acidificó con HCl 1 M a pH 3. La capa acuosa se concentró al vacío y el residuo se suspendió en MeOH y se trató con ultrasonidos y se calentó ligeramente. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para dar un sólido blanco (3 g, rendimiento cuantitativo). El

producto se llevó a la siguiente etapa sintética sin purificación.



- 5 Se sintetizó *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(morfolinometil)fenil)acetamida a partir del ácido 2-metoxi-2-(4-(morfolinometil)fenil)acético siguiendo el procedimiento usado para el Ejemplo 13. La purificación por cromatografía (Solución 0-7 % $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ en CH_2Cl_2 ; $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ 0,7 M) dio *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(morfolinometil)fenil)acetamida en forma de un aceite naranja (0,743 g, 41 % de rendimiento).



10

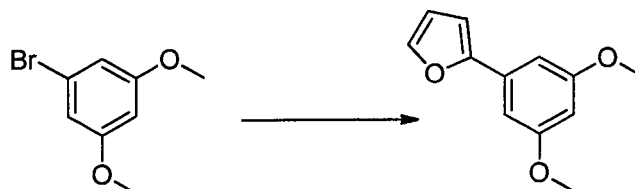
N,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(morfolinometil)fenil)acetamida se acopló con 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (Solución 0-9 % $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ en CH_2Cl_2 ; $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ 0,7 M usado) dio una mezcla que se digirió con EtOAc a 30-40 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, los cristales se recogieron en un Buchner, se enjuagaron con EtOAc y se secaron al vacío para dar 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(morfolinometil)fenil)etanona como un sólido blanco. También se aisló un segundo lote (0,125 g para dos lotes, 13 % de rendimiento). EM: m/z 530,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

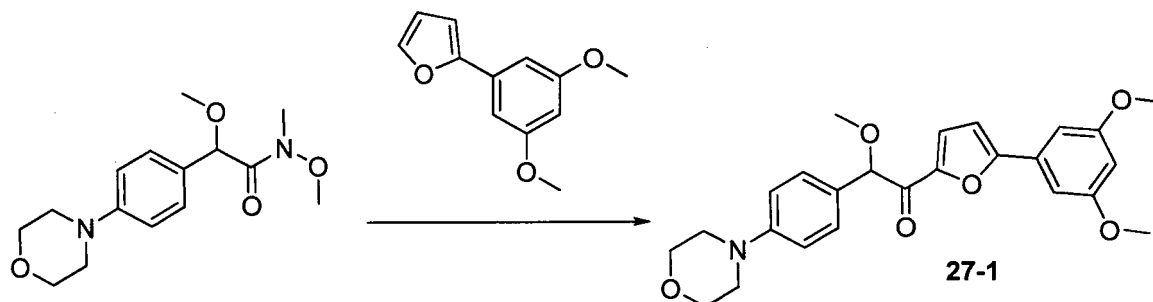
EJEMPLO 27

20

1-(5-(3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA



- 25 Se acopló 1-bromo-3,5-dimetoxibenceno con ácido 2-furilborónico siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 21. Se aisló 2-(3,5-dimetoxifenil)furano como un líquido incoloro (0,746 g, 79 % de rendimiento).

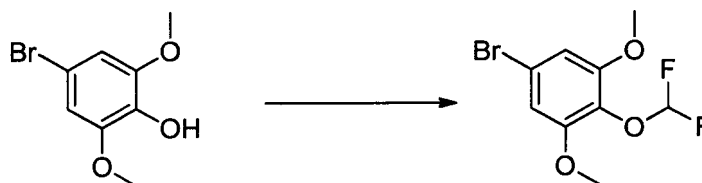


- 30 *N*,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida se acopló con 2-(3,5-dimetoxifenil)furano siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12. Se aisló 1-(5-(3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona como una espuma aceitosa amarilla (0,343 g, rendimiento del 62 %). EM: m/z 438,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

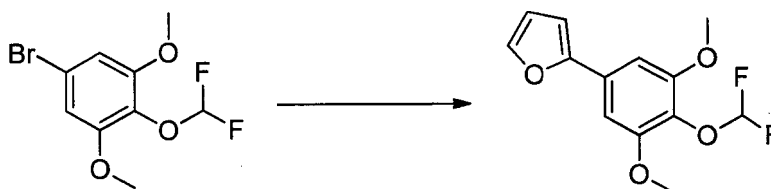
EJEMPLO 28

1-(5-(4-(DIFLUOROMETOXI)-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA

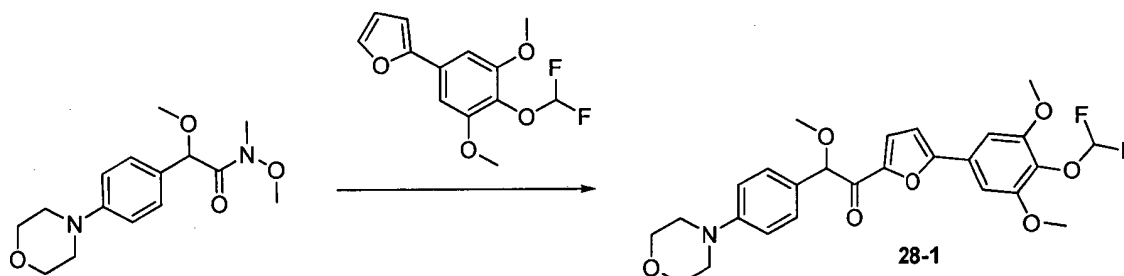
5



Se sintetizó 5-bromo-2-(difluorometoxi)-1,3-dimetoxibenceno a partir de 4-bromo-2,6-dimetoxifenol de acuerdo con el procedimiento de Zafrani, Y. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5278 como sigue. A una solución de 4-bromo-2,6-dimetoxifenol (1,08 g, 4,6 mmol) en MeCN (27 ml) se añadió una solución de KOH (5,0 g, 89 mmol) en H₂O (27 ml). La mezcla se enfrió inmediatamente en un baño a -78 °C y se añadió (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (1,6 ml, 8,9 mmol). El matraz se selló con un tabique y se retiró el baño frío. La mezcla se agitó durante un total de 3,5 horas, tiempo durante el cual el tabique se expulsó del matraz. La reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 M, H₂O y salmuera después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (0-30 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 5-bromo-2-(difluorometoxi)-1,3-dimetoxibenceno como un sólido blanco (0,808 g, 62 % de rendimiento).



El 5-bromo-2-(difluorometoxi)-1,3-dimetoxibenceno se acopló con ácido 2-furilborónico siguiendo el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 21. La purificación por cromatografía (0-30 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-(4-(difluorometoxi)-3,5-dimetoxifenil)furano como un material cristalino blanco (0,555 g, 67 % de rendimiento).



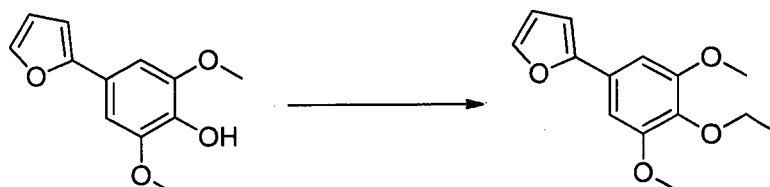
25

Se acopló 2-(4-(difluorometoxi)-3,5-dimetoxifenil)furano con *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) proporcionó 1-(5-(4-(difluorometoxi)-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)-etanona como un aceite marrón (0,021 g, 6 % de rendimiento). EM: *m/z* 504,2 [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 29

1-(5-(4-ETOXI-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)-ETANONA

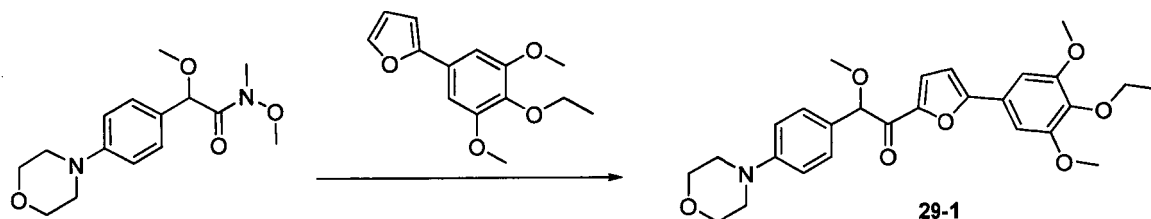


35

A una suspensión de 4-(furan-2-il)-2,6-dimetoxifenol (0,493 g, 2,24 mmol) en DMF anhidro (10 ml) en argón se añadió Cs₂CO₃ (1,2 g, 3,7 mmol) y yodoetano (0,22 ml, 2,7 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos después se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H₂O y

EtOAc después se acidificó con la adición de HCl 6 M. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se diluyeron con hexanos y se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice sobre Celite. El filtrado se concentró al vacío para dar 2-(4-etoxi-3,5-dimetoxifenil)furano en forma de un sólido de color beige (0,513 g, rendimiento del 92 %). El

5 producto se usó sin purificación adicional.

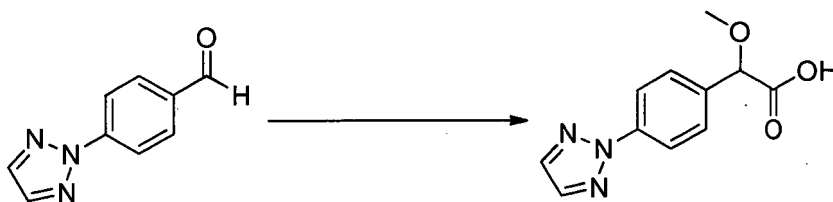


Se acopló 2-(4-etoxi-3,5-dimetoxifenil)furano con *N*, 2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) dio 1-(5-(4-etoxi-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona como una espuma amarilla (0,263 g, rendimiento del 58 %). EM: *m/z* 482,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 30

15

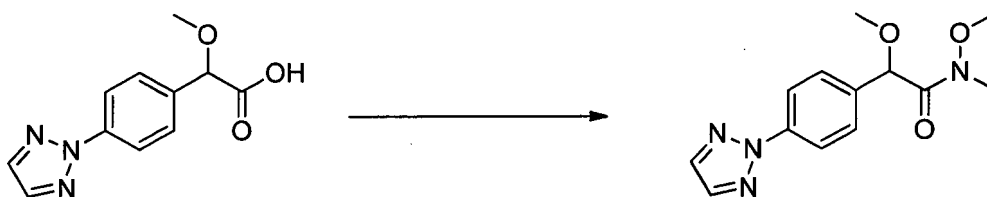
2-(4-(2*H*-1,2,3-TRIAZOL-2-IL)FENIL)-1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXIETANONA



A una solución de 4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzaldehído (1,0 g, 5,77 mmol) en MeOH anhidro (15 ml) a 0 °C (temperatura del baño) se añadió bromoformo (1,82 g, 7,21 mmol) con agitación. Se añadió KOH sólido (1,62 g, 28,9 mmol) en alícuotas durante un período de 10 min. La mezcla se agitó durante 1 hora y el baño frío se retiró. Después de agitar durante 30 min, la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a sequedad. Después de disolver en una cantidad mínima de H₂O, el residuo se acidificó a pH

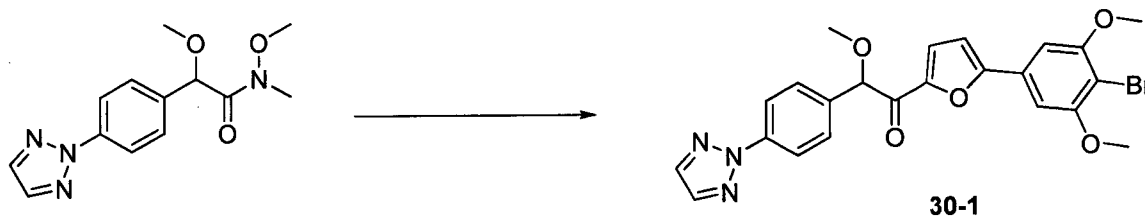
25 1 con HCl 6 M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc varias veces con la adición de salmuera a la capa acuosa durante la extracción. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar ácido 2-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-metoxiacético como un aceite (1,19 g, 88 % de rendimiento). El producto se usó sin purificación adicional.

30



A una solución de ácido 2-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-2-metoxiacético (1,19 g, 5,1 mmol en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) se añadió 4-metilmorfolina (1,55 g, 15,3 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió isobutilcloroformiato (0,84 g, 6,12 mmol) y se agitó durante 45 min. Se añadió *N*,*O*-dimetilhidroxilamina HCl (0,746 g, 7,65 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y se agitó durante 5 min. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía (100 % de EtOAc) dio 2-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida como un sólido blanco (0,63 g, 44 % de rendimiento).

35



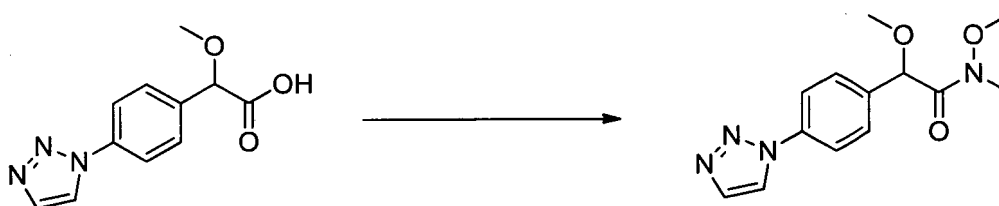
A una solución de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano (0,20 g, 0,71 mmol) en THF anhidro (10 ml) en argón en un matraz secado al horno enfriado a -78 °C se añadió diisopropilamida de litio (2,0 M en THF/heptano/etilbenceno; 5 0,43 ml, 0,85 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a -78 °C, se añadió una solución de 2-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-N,2-dimetoxi-N-metilacetamida gota a gota (0,195 g, 0,71 mmol) en THF (2 ml). Después de agitar durante 25 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 horas. La reacción se inactivó con la adición de NH₄Cl acuoso saturado y se añadió EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (30 10 % de EtOAc-hexanos) proporcionó 2-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxietanona como un sólido amarillo (0,07 g, 10 % rendimiento). EM: m/z 497,9 [M+H]⁺.

EJEMPLO 31

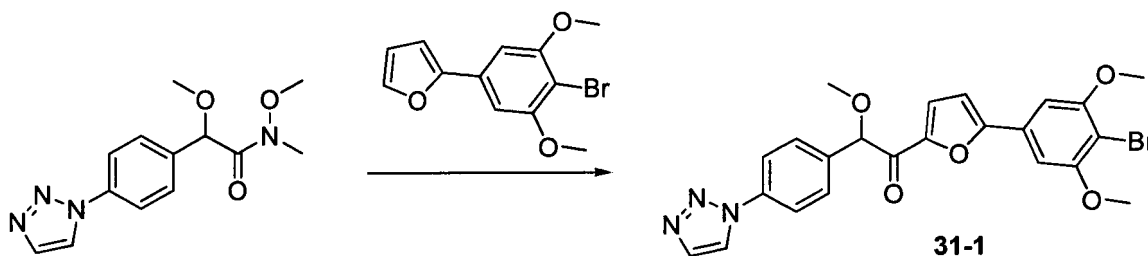
15 2-(4-(1H-1,2,3-TRIAZOL-1-IL)FENIL)-1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXIETANONA



Se preparó ácido 2-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-metoxiacético a partir de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzaldehído de 20 acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. El producto se obtuvo como un aceite y se usó sin purificación adicional (1,02 g, rendimiento del 76 %).



25 2-(4-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)fenil)-N,2-dimetoxi-N-metilacetamida se preparó a partir de ácido 2-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-metoxiacético de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un aceite (0,73 g, 58 % de rendimiento).

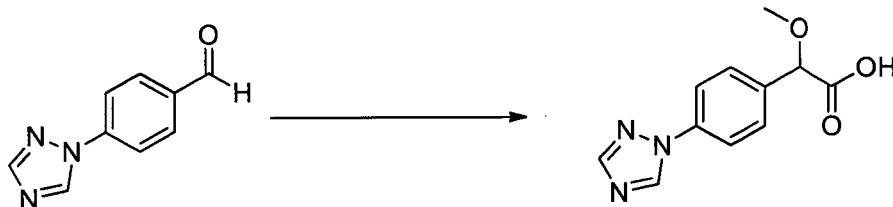


2-(4-(1H-1,2,3-Triazol-1-il)fenil)-1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxietanona se preparó a partir de 2- 30 (4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y 2-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N,2-dimetoxi-N-metilacetamida de acuerdo con el

procedimiento utilizado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (50 % de EtOAc-hexanos) dio 2-(4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxietanona como un sólido amarillo (0,025 g, 7 % rendimiento). EM: m/z 498,2 $[M+H]^+$.

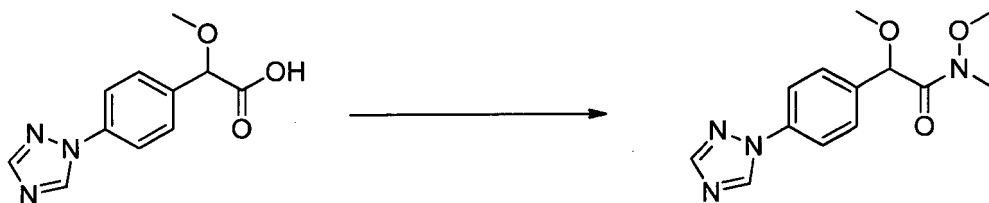
5 EJEMPLO 32

2-(4-(1*H*-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)FENIL)-1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXIETANONA

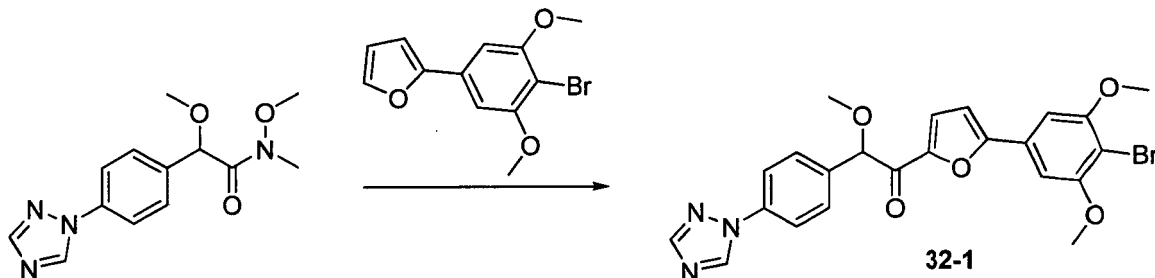


10

Se preparó ácido 2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-metoxiacético a partir de 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. El producto bruto se obtuvo como un sólido blanco y se usó sin purificación adicional (1,9 g, 47 % de rendimiento).



15 2-(4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)fenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida se preparó a partir de ácido 2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-metoxiacético de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (100 % de EtOAc) dio el producto como un sólido blanquecino (0,30 g, 26 % de rendimiento).



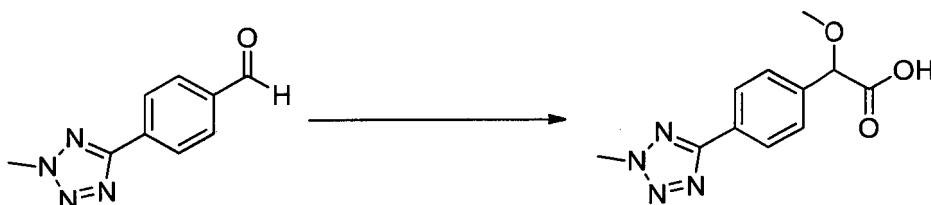
20

2-(4-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)fenil)-1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxietanona se preparó a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y 2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc-hexanos) seguida de otra purificación (40 % de acetona-hexanos) dio 2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxietanona en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,078 g, 11 % de rendimiento). EM: m/z 498,2 $[M+H]^+$.

25

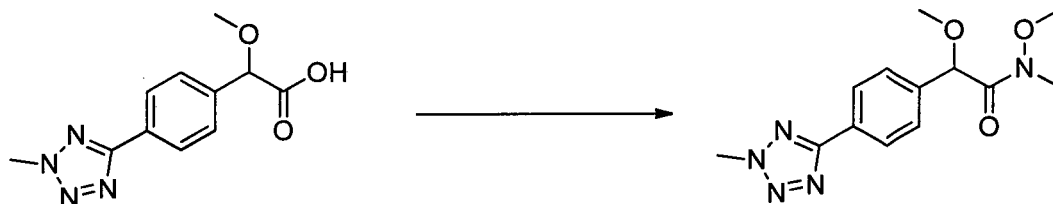
EJEMPLO 33

30 1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(2-METIL-2*H*-TETRAZOL-5-IL)FENIL)ETANONA



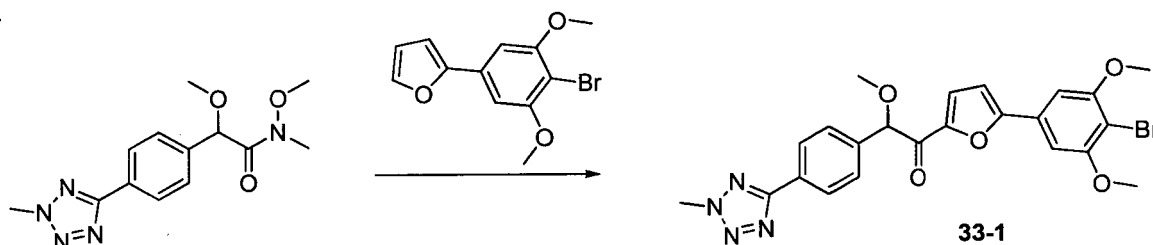
Se preparó ácido 2-metoxi-2-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)acético a partir de 4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. El producto bruto se obtuvo como un aceite y se usó sin purificación adicional (0,88 g, rendimiento del 86 %).

5



A una solución de ácido 2-metoxi-2-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)acético (0,87 g, 3,5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidrido (10 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,36 g, 10,5 mmol) mientras se enfría en un baño de hielo. Se añadió trifluoruro de *bis*(2-metoxietil)aminosulfuro (0,93 g, 4,2 mmol) y se agitó 15 min. Se añadió *N,O*-dimetilhidroxilamina HCl (0,512 g, 5,25 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y se agitó durante 5 min. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc-hexanos) dio *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)acetamida como un aceite transparente (0,425 g, 42 % de rendimiento).

15



1-(5-(4-Bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (40 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,106 g, rendimiento del 29 %). EM: *m/z* 513,3 [M+H]⁺.

EJEMPLO 34

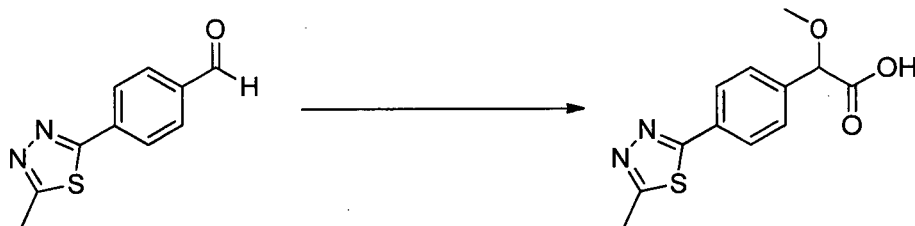
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA

25

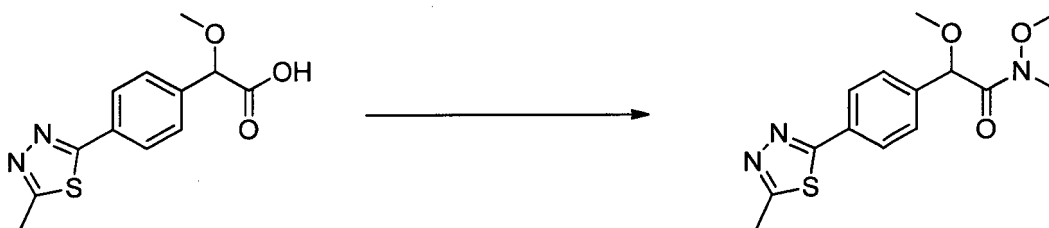


A una solución de 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (2,0 g, 11,17 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió ácido 4-formilbencenoborónico (3,35 g, 22,34 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (23 ml). Esta mezcla se degasificó con una corriente de argón durante 2 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,636 g, 0,55 mmol) y esta mezcla se calentó a reflujo durante la noche en argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron H₂O (30 ml) y EtOAc (50 ml) y se agitó durante 5 min. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (10 a 20 % de EtOAc/hexanos) dio 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzaldehído como un líquido amarillo pálido (1,16 g, 51 % de rendimiento).

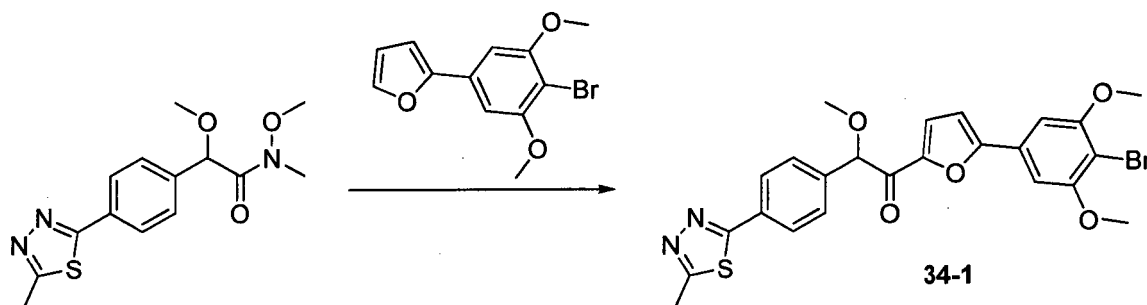
35



Se preparó ácido 2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)acético a partir de 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. El producto bruto se obtuvo como un
5 aceite y se usó sin purificación adicional (1,12 g, rendimiento del 75 %).



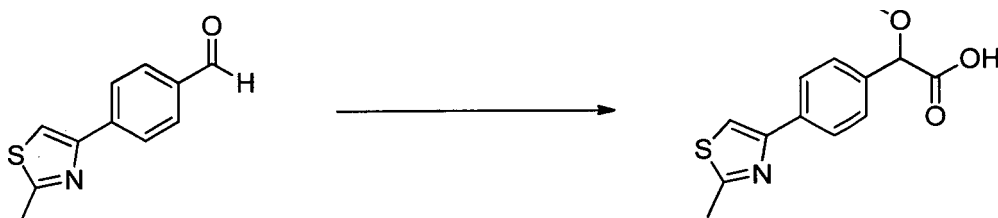
N,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)acetamida se preparó a partir de ácido 2-metoxi-2-(4-(5-
10 metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)acético de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 33. La purificación por cromatografía (100 % de EtOAc) dio el producto como un aceite amarillo pálido (0,177 g, 26 % de rendimiento).



15 1-(5-(4-Bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (70 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,044 g, rendimiento del 15 %). EM: m/z 529,3 $[M+H]^+$.

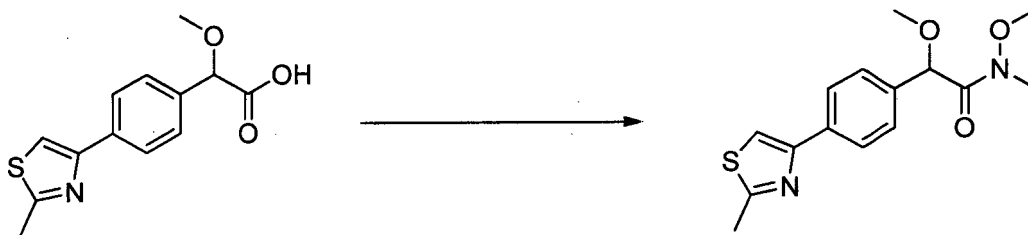
20 EJEMPLO 35

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(2-METILTIAZOL-4-IL)FENIL)ETANONA

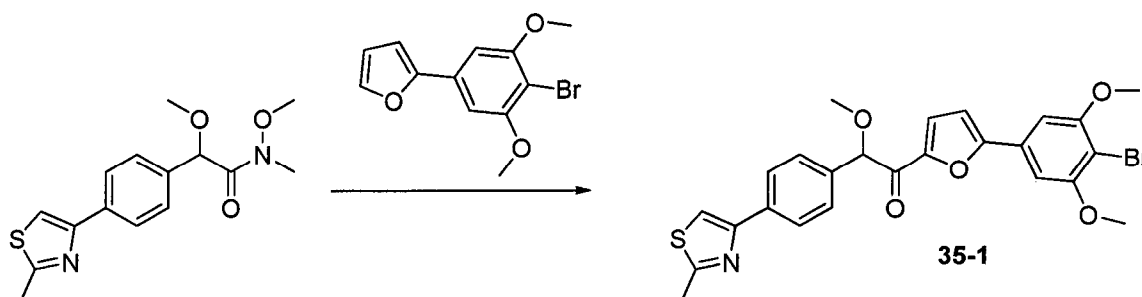


25

Se preparó ácido 2-metoxi-2-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)acético a partir de 4-(2-metiltiazol-4-il)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. El producto bruto se obtuvo como un aceite y se usó sin purificación adicional (0,972 g, rendimiento del 78 %).



Se preparó ácido *N*,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)acetamida a partir del ácido 2-metoxi-2-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)acético de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 33. La purificación por 5 cromatografía (70 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un aceite (0,516 g, 46 % de rendimiento).

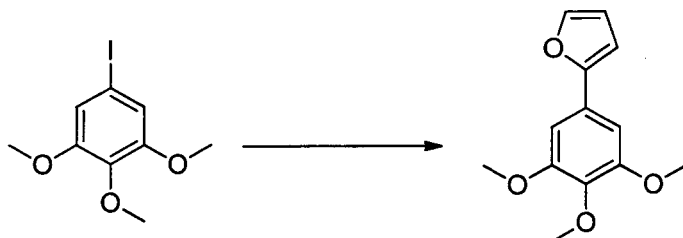


Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)etanona a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(2-metiltiazol-4-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido blanquecino (0,039 g, 10 % de rendimiento). EM: m/z 528,2 $[M+H]^+$.

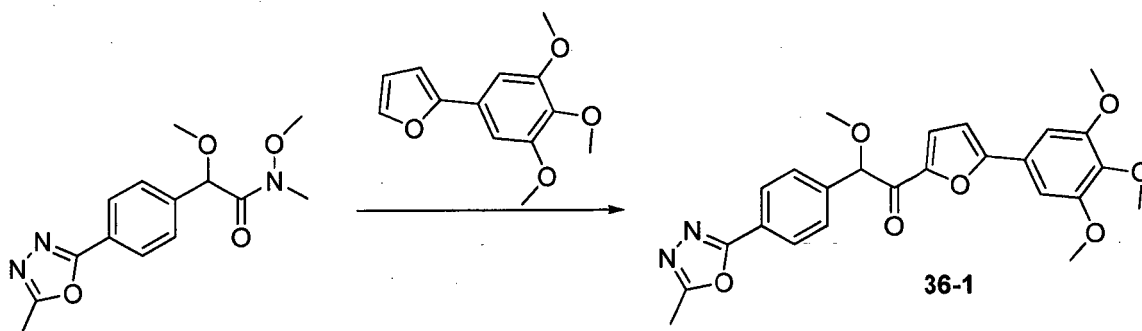
EJEMPLO 36

15

2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)-1-(5-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)ETANONA



20 Se preparó 2-(3,4,5-trimetoxifenil)furano a partir de 5-yodo-1,2,3-trimetoxibenceno de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (10 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido blanquecino (1,2 g, 60 % de rendimiento).

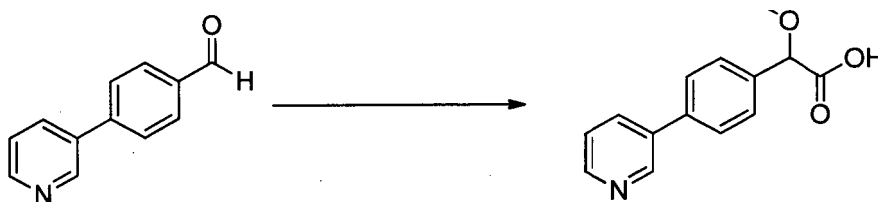


25

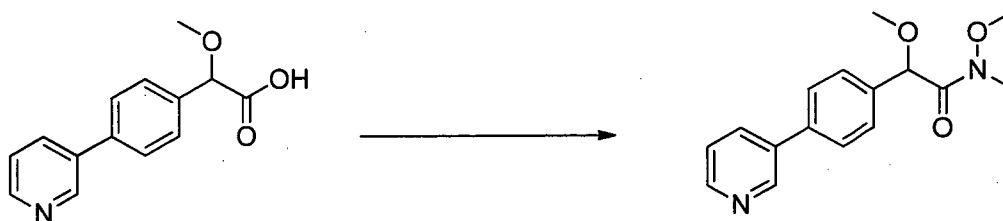
A una solución de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)furano (1,4 g, 5,98 mmol) en THF anhidro (70 ml) en argón en un matraz secado al horno enfriado a -78 °C *N*-butil litio (2,5 M en hexanos; 2,63 ml, 6,28 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora a -78 °C, se añadió una solución de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida (1,75 g, 6,0 mmol) en THF (5 ml) gota a gota. Después de agitar durante 25 min, la mezcla se dejó
 5 calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 horas. La reacción se inactivó con la adición de NH₄Cl acuoso saturado después se añadieron salmuera y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (60 % de EtOAc-hexanos) dio 2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)furan-2-il)etanona como un sólido amarillo esponjoso (0,81 g, rendimiento del 29 %). EM: m/z 465,3 [M+H]⁺.

10 EJEMPLO 37

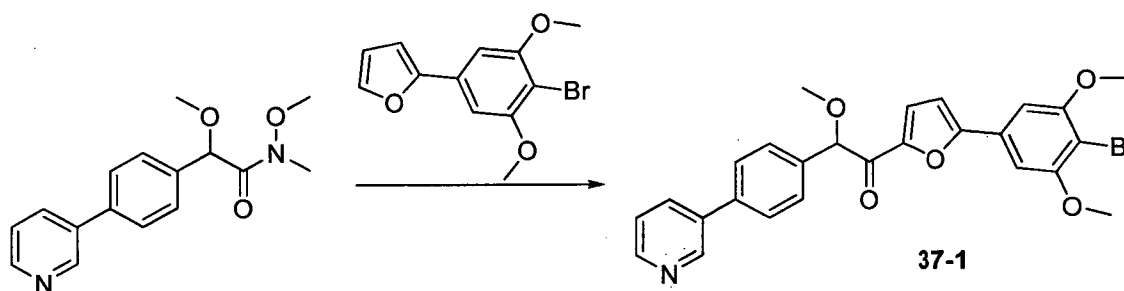
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(PIRIDIN-3-IL)FENIL)ETANONA



Se preparó ácido 2-metoxi-2-(4-(piridin-3-il)fenil)acético a partir de 4-(piridin-3-il)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30, excepto que se usó pH 4 durante el tratamiento de extracción. El producto
 20 bruto se obtuvo como un aceite y se usó sin purificación adicional (0,415 g, rendimiento del 33 %).



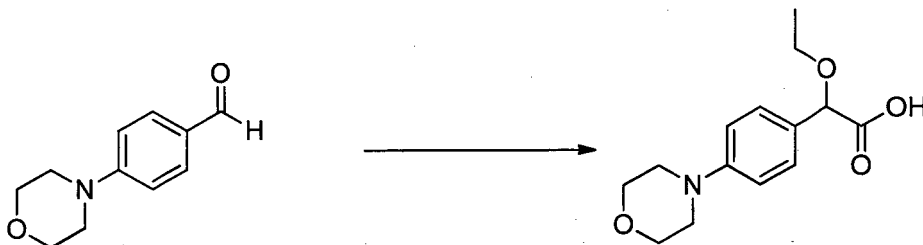
N,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida se preparó a partir del ácido 2-metoxi-2-(4-(piridin-3-il)fenil)acético de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 33. La purificación por cromatografía (100 % de
 25 EtOAc) dio el producto como un aceite (0,232 g, 48 % de rendimiento).



Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(piridin-3-il)fenil)etanona a partir de 2-(4-bromo-
 30 3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(piridin-3-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (50 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido blanquecino (0,126 g, 35 % de rendimiento). EM: m/z 508,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 38

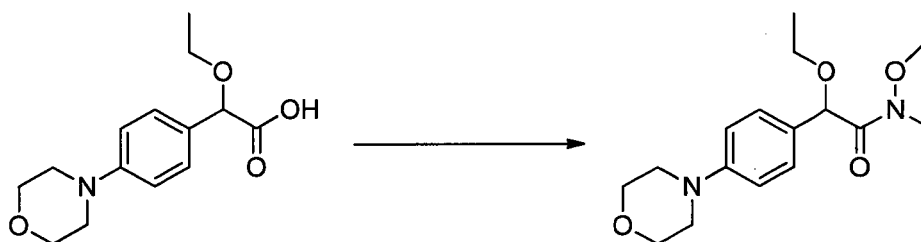
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-ETOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)-ETANONA



5

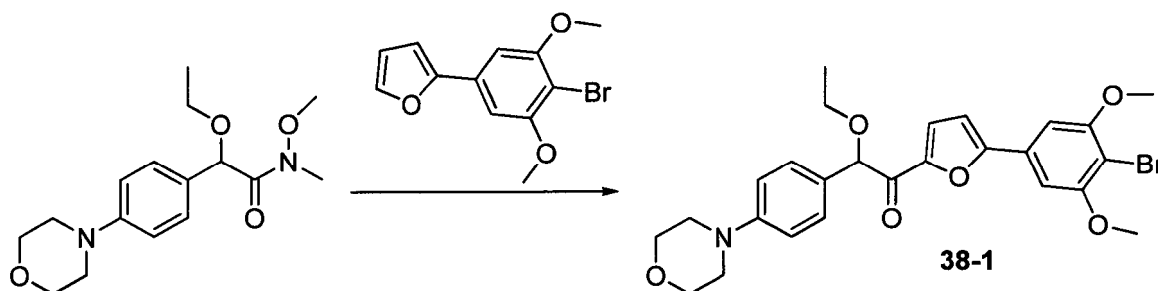
El ácido 2-etoxi-2-(4-morfolinofenil)acético se sintetizó a partir de 4-morfolinobenzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 1, excepto que se usó EtOH como disolvente. El producto se aisló como un aceite rojo pálido y se usó sin purificación adicional.

10



Se sintetizó 2-etoxi-N-metoxi-N-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida a partir del ácido 2-etoxi-2-(4-morfolinofenil)acético siguiendo el procedimiento usado para el Ejemplo 13. La purificación por cromatografía (EtOAc-hexanos) proporcionó el producto como un sólido amarillo (1,0 g, rendimiento del 31 % en dos etapas).

15



Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y 2-etoxi-N-metoxi-N-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (50 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo (0,129 g, rendimiento del 34 %). EM: m/z 530,2 [M+H]⁺.

20

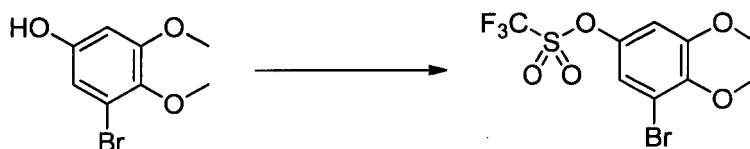
EJEMPLO 39

1-(5-(3-BROMO-4,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA

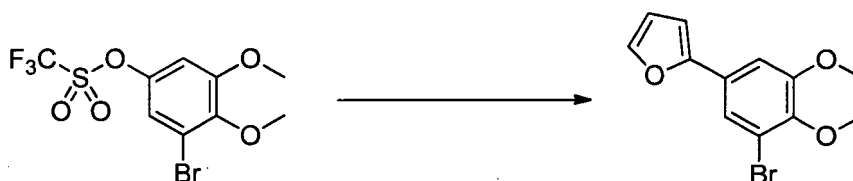
5



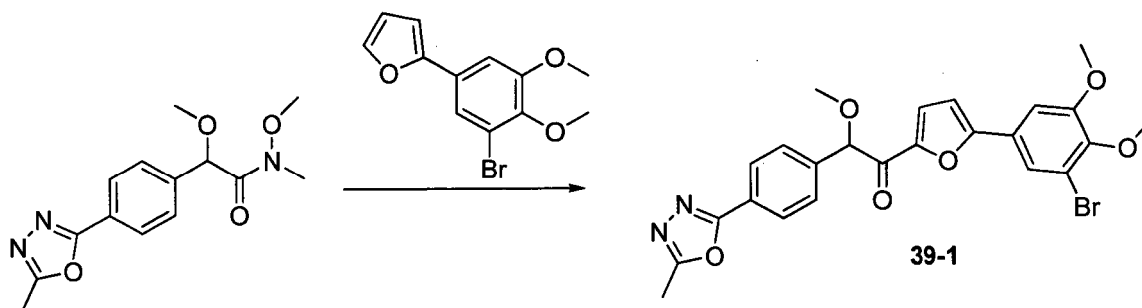
El 3-bromo-4,5-dimetoxifenol se preparó a partir de 3-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 21. La cristalización en éter/hexanos dio el producto como un sólido blanco (2,02 g, 39 % de rendimiento).



El trifluorometansulfonato de 3-bromo-4,5-dimetoxifenilo se preparó a partir de 3-bromo-4,5-dimetoxifenol de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 21. La evaporación a sequedad dio el producto como un aceite amarillo pálido (3,3 g, 100 % de rendimiento).



Se preparó 2-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)furano a partir de trifluorometansulfonato de 3-bromo-4,5-dimetoxifenilo de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 21. La purificación por cromatografía (10 % de éter/hexanos) dio el producto como un aceite amarillo pálido (1,7 g, 73 % de rendimiento).



25

1-(5-(3-Bromo-4,5-dimetoxifenil)furano-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (70 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,037 g, rendimiento del 10 %). EM: m/z 513,1 $[M+H]^+$.

30

EJEMPLO 40

1-(5-(3-CLORO-4,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA

5



El 3-cloro-4,5-dimetoxifenol se sintetizó a partir de 3-cloro-4,5-dimetoxibenzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado para la síntesis del Ejemplo 21. El sólido bruto obtenido se digirió con ~ 10 % de EtOAc-hexanos a 40 °C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se recogió en un Buchner y se secó al vacío para dar un sólido beige cristalino (1,44 g, 38 % de rendimiento en dos etapas).

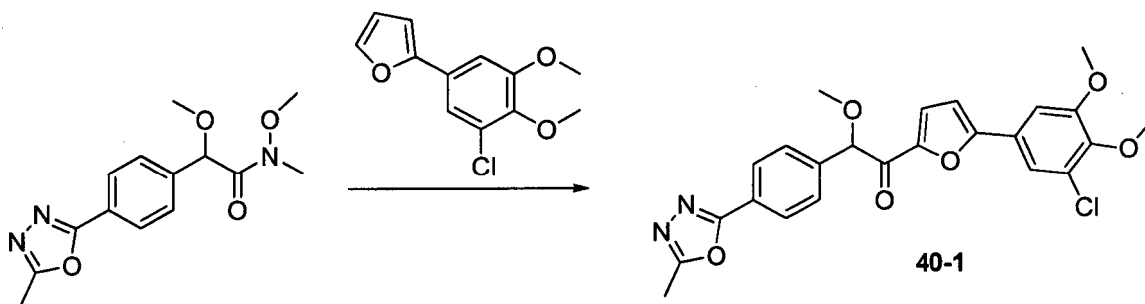


15 El trifluorometansulfonato de 3-cloro-4,5-dimetoxifenilo se sintetizó a partir de 3-cloro-4,5-dimetoxifenol de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 21. El producto se aisló como un líquido amarillo pálido y se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional (2,33 g, rendimiento del 96 %).



20

Se sintetizó 2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)furano a partir de trifluorometansulfonato de 3-cloro-4,5-dimetoxifenilo de acuerdo con el procedimiento usado en la síntesis del Ejemplo 21. Purificación por cromatografía (10 % Et₂O-hexanos) dio el producto como un aceite amarillo pálido (1,6 g, 94 % de rendimiento).



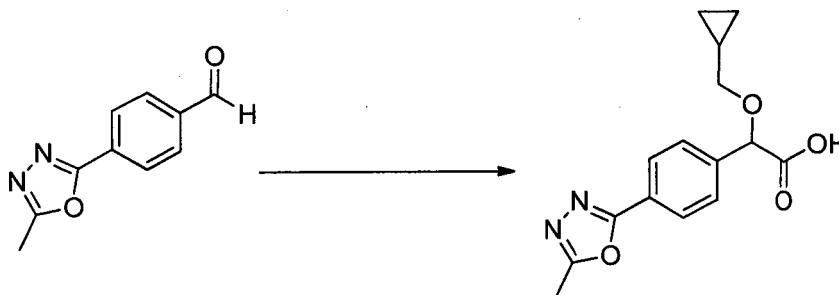
25

1-(5-(3-Cloro-4,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(3-cloro-4,5-dimetoxifenil)furano y N,2-dimetoxi-N-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (70 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,051 g, rendimiento del 12 %). EM: m/z 469,2 [M+H]⁺.

30

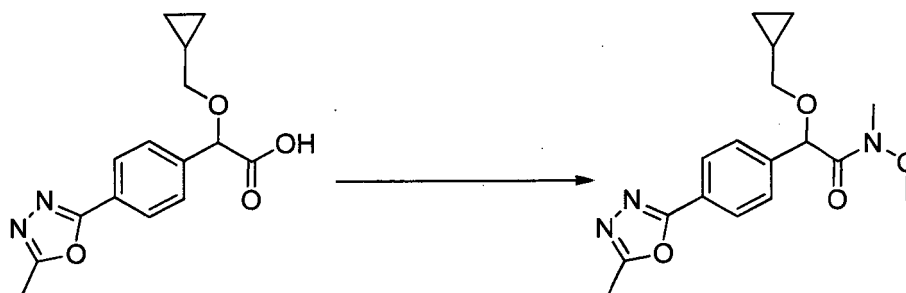
EJEMPLO 41

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-(CICLOPROPILMETOXI)-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA

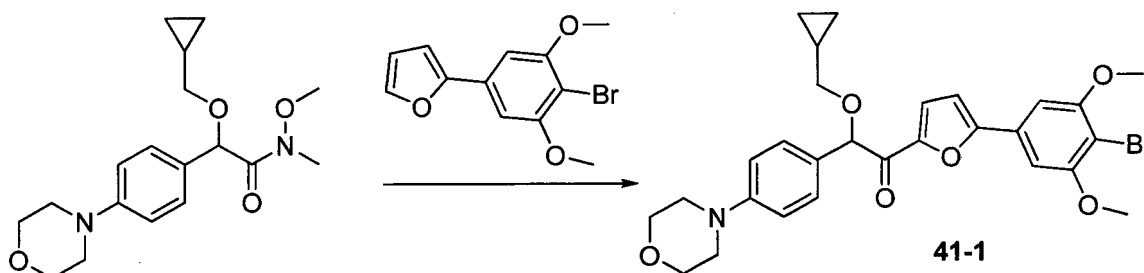


5

A una solución de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzaldehído (5,3 g, 27,7 mmol) en ciclopropilmetanol (25 ml) y dioxano anhidro (25 ml) a 0 °C (temperatura del baño) se añadieron varias gotas de una solución de KOH (7,77 g, 138,5 mmol) en ciclopropilmetanol (35 ml). Se añadió bromoformo (3,1 ml, 35,2 mmol), después se añadió la solución restante de KOH/ciclopropilmetanol durante un período de 20 min. Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a sequedad. Después de disolver en una cantidad mínima de H₂O, el residuo se acidificó a pH 1 con HCl concentrado. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc varias veces con la adición de salmuera a la capa acuosa durante la extracción. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar ácido 2-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acético como un semisólido que después se recrystalizó en Et₂O (0,5 g, 7 % de rendimiento).



20 2-(Ciclopropilmetoxi)-N-metoxi-N-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida se sintetizó a partir de ácido 2-(ciclopropilmetoxi)-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acético de acuerdo con el procedimiento usado en la síntesis del Ejemplo 13. La purificación por cromatografía (0-70 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un aceite (0,48 g, 77 % de rendimiento).



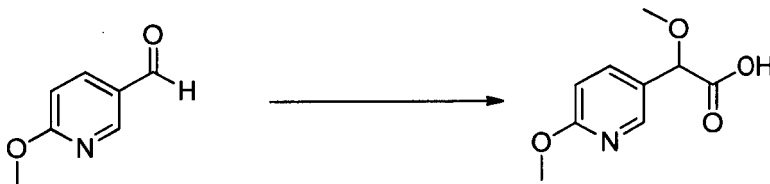
25

Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y 2-(ciclopropilmetoxi)-N-metoxi-N-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (40 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,092 g, rendimiento del 23 %). EM: m/z 556,3 [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 42

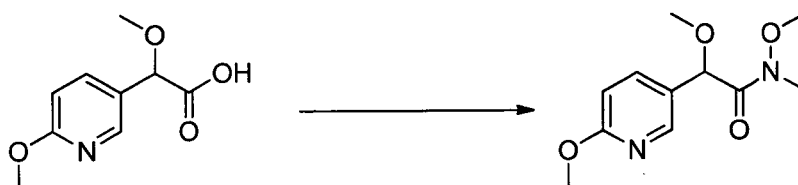
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(6-METOXIPIRIDIN-3-IL)-ETANONA



5

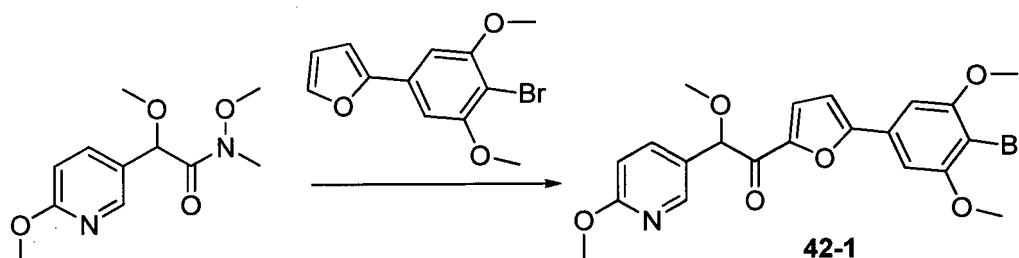
El ácido 2-metoxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético se preparó a partir de 6-metoxinicotinaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 37. El producto bruto se obtuvo como un aceite y se usó sin purificación adicional (5,67 g, rendimiento del 79 %).

10



N,2-Dimetoxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)-*N*-metilacetamida se preparó a partir del ácido 2-metoxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)acético de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 33. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un aceite (0,97 g, 40 % de rendimiento).

15



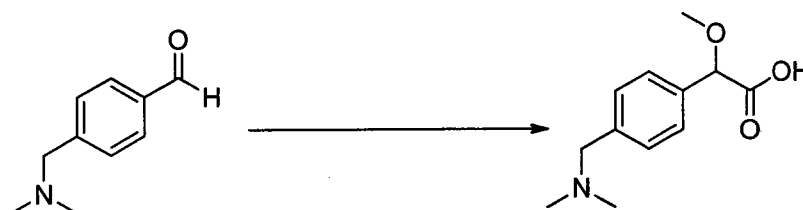
Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)etanona a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-2-(6-metoxipiridin-3-il)-*N*-metilacetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (50 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,092 g, rendimiento del 28 %). EM: m/z 462,2 $[M+H]^+$.

20

EJEMPLO 43

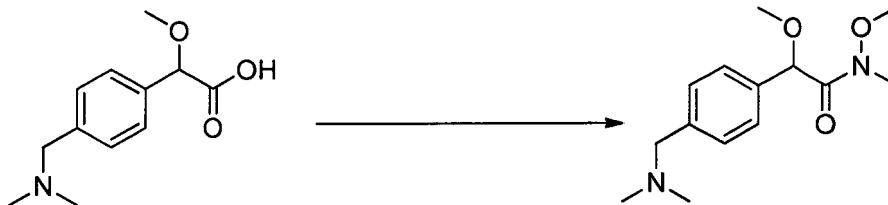
25

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-(4-((DIMETILAMINO)METIL)FENIL)-2-METOXIETANONA

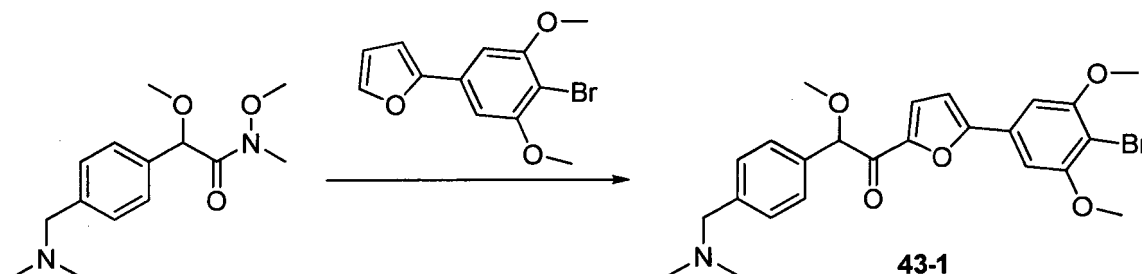


El ácido 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metoxiacético se preparó a partir de 4-((dimetilamino)metil)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 37. Después de ajustar el pH a 4, la solución acuosa se evaporó a sequedad. Se añadió MeOH (20 ml) con agitación y el material se filtró. La evaporación a sequedad dio el producto bruto que se usó sin purificación adicional (1,3 g, 95 % de rendimiento).

5



2-(4-((Dimetilamino)metil)fenil)-N,2-dimetoxi-N-metilacetamida se preparó a partir del ácido 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metoxiacético de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 33. La purificación por cromatografía (100 % de EtOAc) dio el producto como un aceite (0,212 g, 14 % de rendimiento).

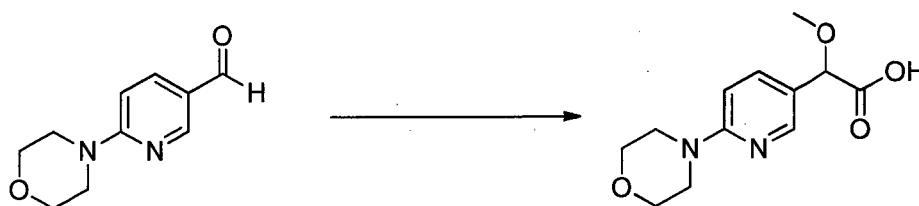


Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-2-metoxietanona a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan y 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-N,2-dimetoxi-N-metilacetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (4 % MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto como un aceite amarillo pálido (0,004 g, rendimiento del 1 %). EM: m/z 488,3 [M+H]⁺.

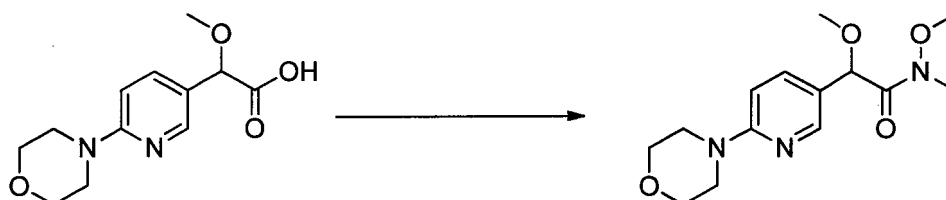
EJEMPLO 44

20

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(6-MORFOLINOPIRIDIN-3-IL)-ETANONA

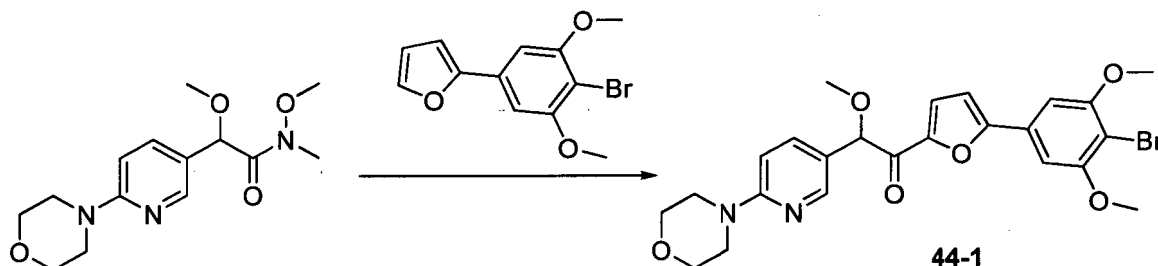


El ácido 2-metoxi-2-(6-morfolinopiridin-3-il)acético se preparó a partir de 6-morfolinonicotinaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30, excepto que la mezcla acuosa se ajustó a pH 4 durante el tratamiento de extracción. El producto bruto se obtuvo como un aceite y se usó sin purificación adicional (1,17 g, rendimiento del 89 %).



30

Se preparó *N*,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-il)acetamida a partir del ácido 2-metoxi-2-(6-morfolinopiridin-3-il)acético de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 33. La purificación por cromatografía (80 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un aceite (0,692 g, 51 % de rendimiento).



5

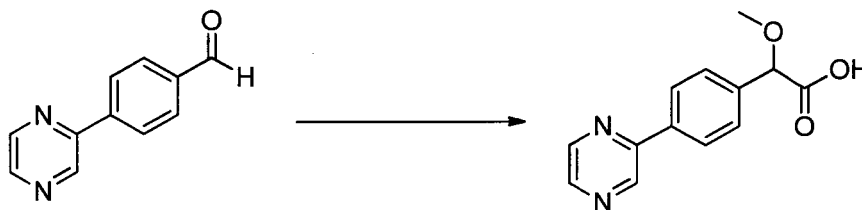
Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(6-morfolinopiridin-3-il)etanona a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(6-morfolinopiridin-3-il)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,04 g, rendimiento del 11 %). EM: m/z 517,3 $[M+H]^+$.

10

EJEMPLO 45

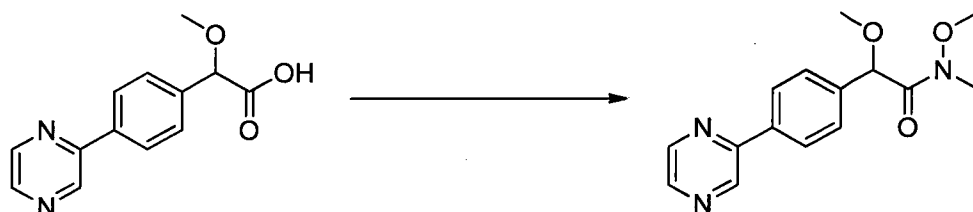
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(PIRAZIN-2-IL)FENIL)ETANONA

15

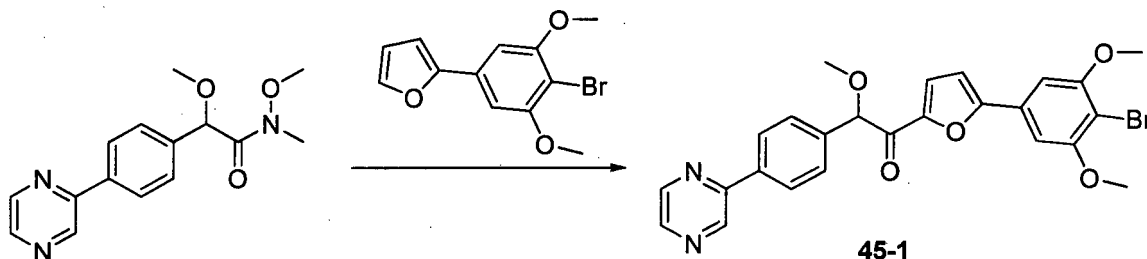


Se preparó ácido 2-metoxi-2-(4-(pirazin-2-il)fenil)acético a partir de 4-(pirazin-2-il)benzaldehído de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30, excepto que la mezcla acuosa se ajustó a pH 4 durante el tratamiento de extracción. El producto bruto se obtuvo como un aceite y se usó sin purificación adicional (1,21 g, rendimiento del 91 %).

20



25 *N*,2-Dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida se preparó a partir del ácido 2-metoxi-2-(4-(pirazin-2-il)fenil)acético de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 33. La purificación por cromatografía (80 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un aceite (0,493 g, 35 % de rendimiento).

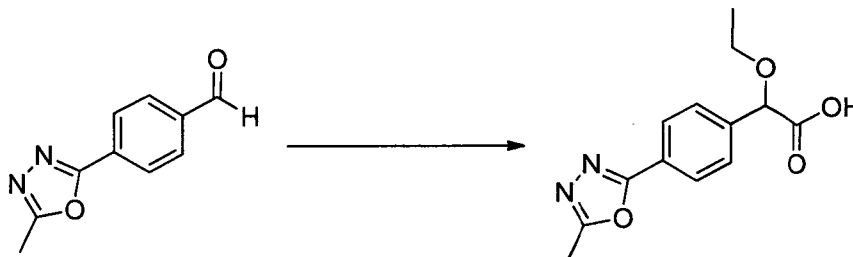


Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(pirazin-2-il)fenil)etanona a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(pirazin-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,060 g, rendimiento del 17 %). EM: m/z 509,3 $[M+H]^+$.

5

EJEMPLO 46

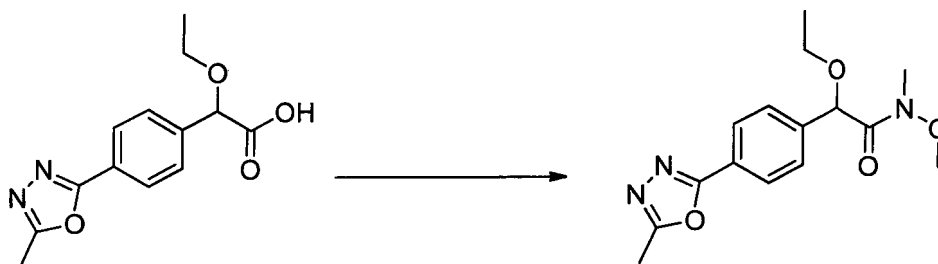
2-ETOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)-1-(5-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)ETANONA



10

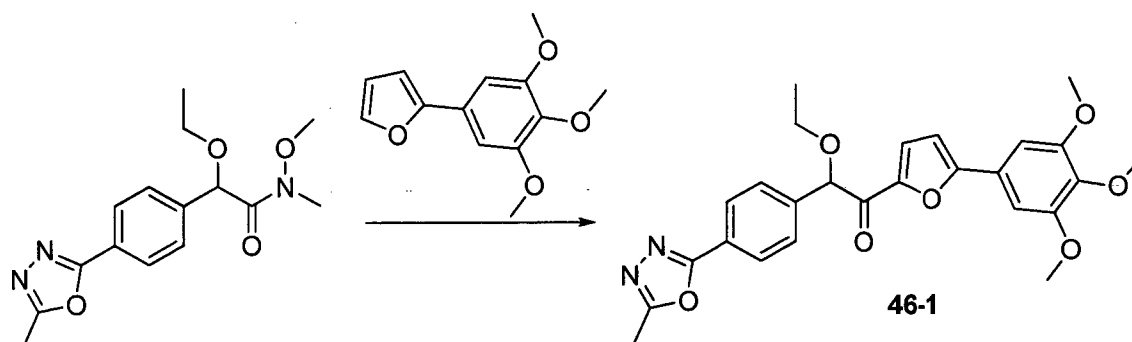
Se sintetizó ácido 2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acético a partir de 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzaldehído siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47. El producto se aisló como un semisólido y se usó sin purificación adicional (2,6 g, rendimiento del 93 %).

15



2-(Etoxi)-*N*-metoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida se sintetizó a partir de ácido 2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acético de acuerdo con el procedimiento para la síntesis del Ejemplo 41. La purificación por cromatografía de (0-60 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un aceite (1,0 g, 30 % de rendimiento).

20



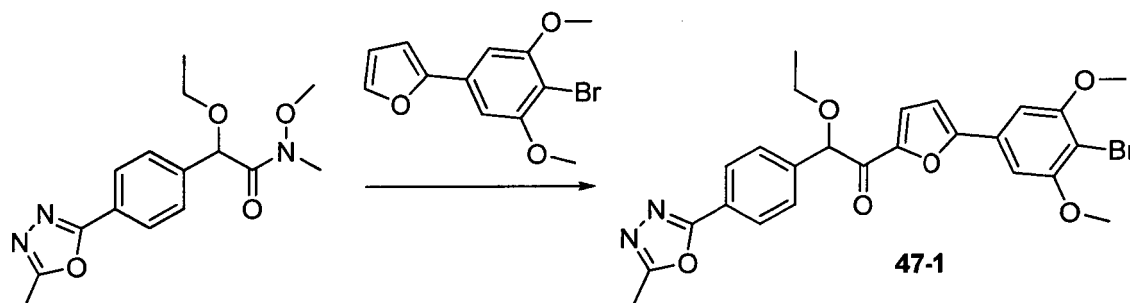
2-Etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)furan-2-il)etanona se preparó a partir de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)furan y 2-etoxi-*N*-metoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,060 g, rendimiento del 15 %). EM: m/z 479,4 $[M+H]^+$.

30

EJEMPLO 47

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-ETOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA

5

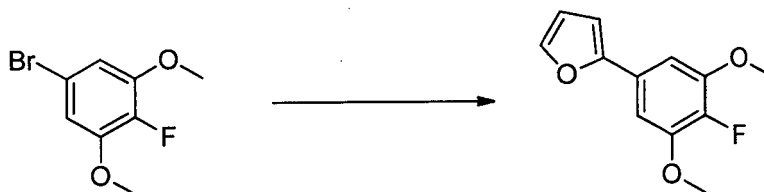


1-(5-(4-Bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furano y 2-etoxi-N-metoxi-N-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,070 g, rendimiento del 19 %). EM: m/z 527,3 [M+H]⁺.

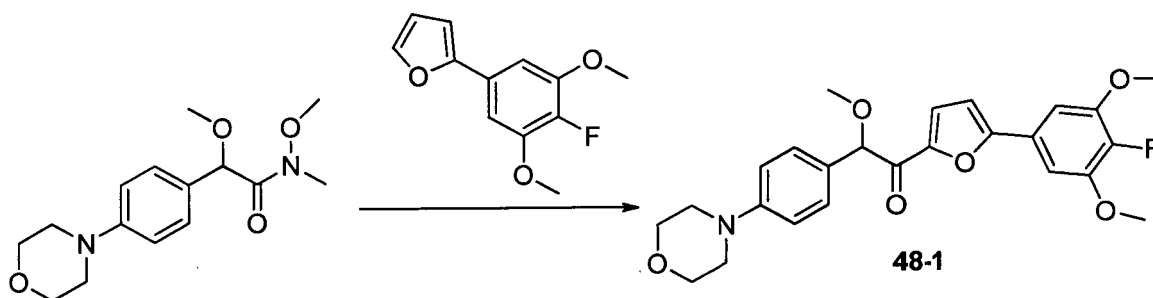
EJEMPLO 48

15

1-(5-(4-FLUORO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)-ETANONA



El 2-(4-fluoro-3,5-dimetoxifenil)furano se preparó a partir de 5-bromo-2-fluoro-1,3-dimetoxibenceno (documento US6177154 B1) de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 15. La purificación por cromatografía (10 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido blanco (2,1 g, rendimiento del 58 %).



25

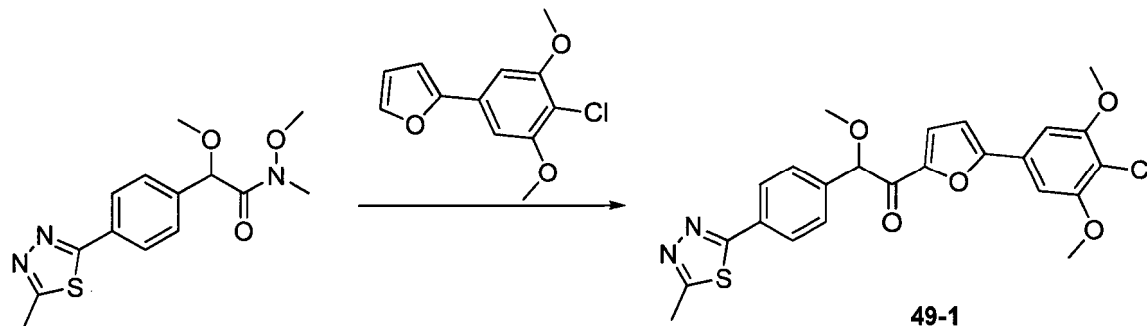
Se preparó 1-(5-(4-fluoro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona a partir de 2-(4-fluoro-3,5-dimetoxifenil)furano y N,2-dimetoxi-N-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,072 g, rendimiento del 16 %). EM: m/z 456,4 [M+H]⁺.

30

EJEMPLO 49

1-(5-(4-CLORO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-TIADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA

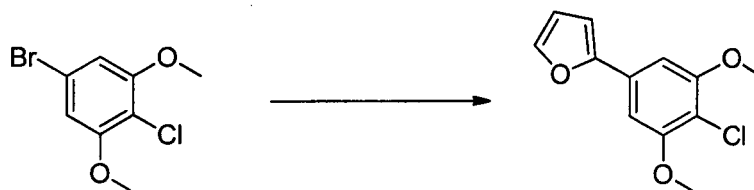
5



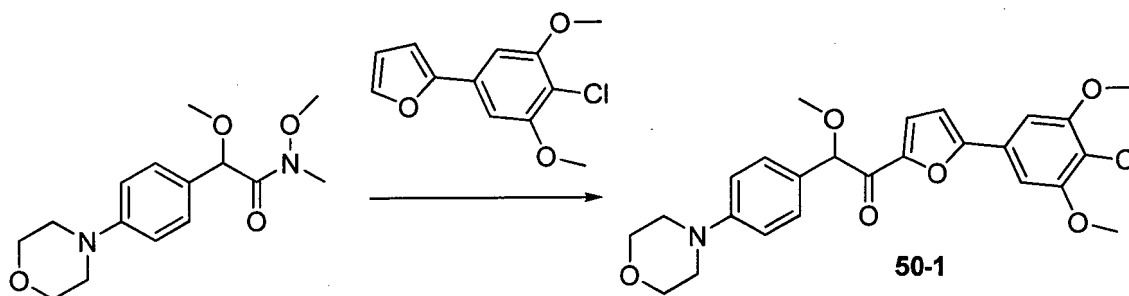
1-(5-(4-Cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (80 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,106 g, rendimiento del 26 %). EM: m/z 485,4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 50

15 1-(5-(4-CLORO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)-ETANONA

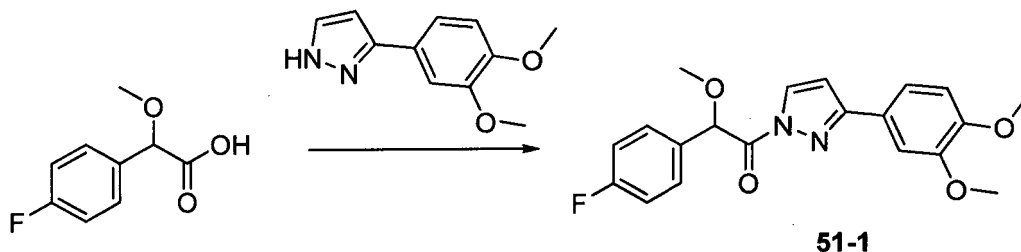


El 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furano se preparó a partir de 5-bromo-2-cloro-1,3-dimetoxibenceno (documento EP1568691 A1) de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 15. La purificación por cromatografía (10 % de éter/hexanos) dio el producto como un sólido blanco (1,24 g, rendimiento del 75 %).



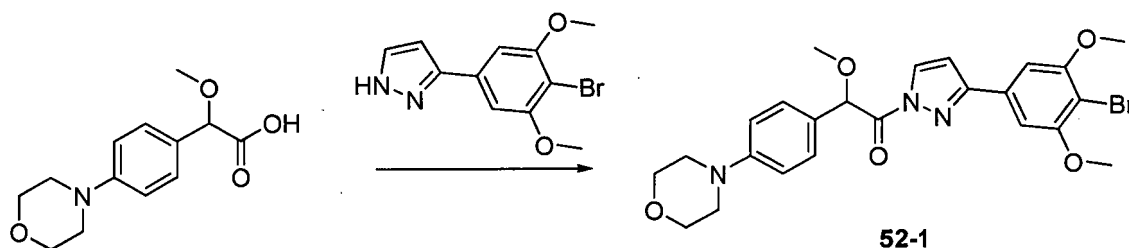
25 Se preparó 1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona a partir de 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (70 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,201 g, rendimiento del 43 %). EM: m/z 472,2 $[M+H]^+$.

30

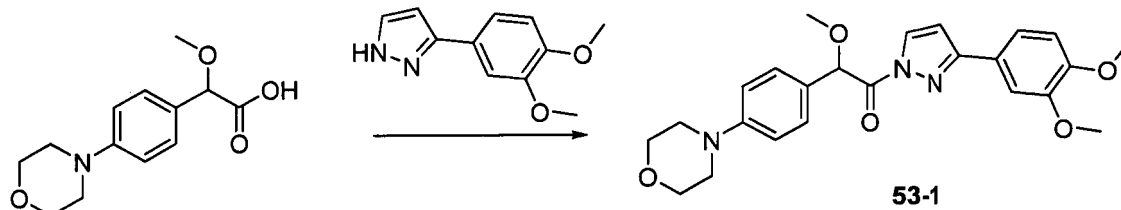
EJEMPLO 51**1-(3-(3,4-DIMETOXIFENIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-2-(4-FLUOROFENIL)-2-METOXIETANONA**

5

A una solución de ácido 2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacético (0,11 g, 0,61 mmol) en THF anhidro (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió DCC (0,14 g, 0,67 mmol) en una porción. Después de agitar durante 10 min, se añadió 3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazol (0,14 g, 0,67 mmol) en una porción. Después de 48 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (0-30 % de EtOAc/hexanos) dio el producto como un aceite (0,12 g, 46 % de rendimiento). EM: m/z 371,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 52**1-(3-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA**

1-(3-(4-Bromo-3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona se sintetizó a partir de 3-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol (preparado de acuerdo con *Journal of Org. Chem.*, 2003, 68, 5381) y ácido 2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)acético usando el procedimiento análogo como en el Ejemplo 51 para dar 1-(3-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona como un sólido (0,065 g, 22 % de rendimiento). EM: m/z 516,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 53**1-(3-(3,4-DIMETOXIFENIL)-1H-PIRAZOL-1-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA**

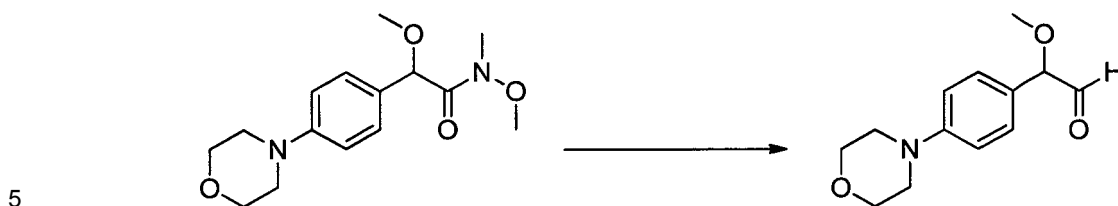
30

A una solución de ácido 2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)acético (0,1 g, 0,42 mmol) y 3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazol (0,86 g, 0,42 mmol) en DMF anhidro (4 ml) a temperatura ambiente se añadió diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,26 mmol) después hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (0,23 g, 0,50 mmol). Después de 24 h, se añadió NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (0-60 % de EtOAc-hexanos) dio 1-(3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazol-1-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona como un sólido blanco (0,90 g, 50 % de rendimiento). EM: m/z 438,2 [M+H]⁺.

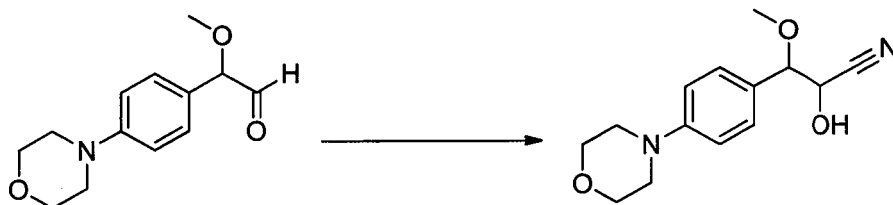
35

EJEMPLO 54

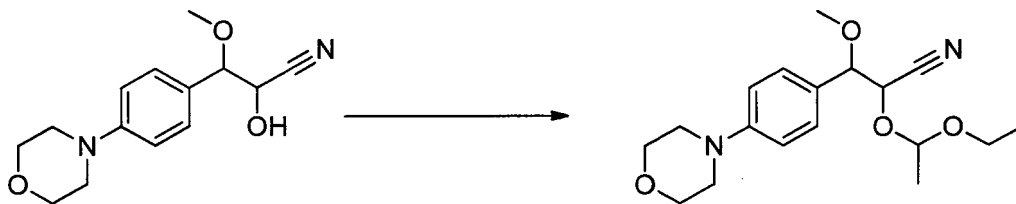
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)-1,2,4-OXADIAZOL-3-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA



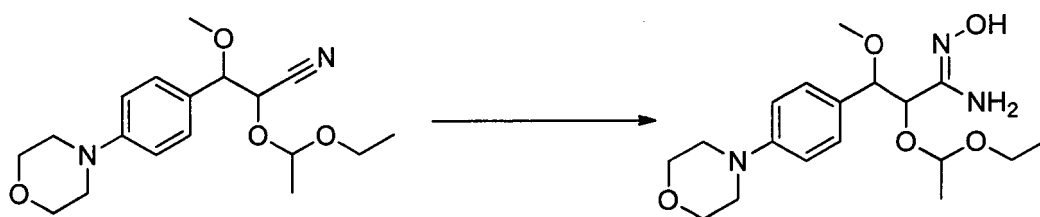
A una solución de *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida (1,5 g, 5,1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (12 ml) y tolueno anhidro (6 ml) a -78°C se añadió una solución de DIBALH (1 M en hexanos, 7,8 ml, 7,8 mmol) gota a gota durante 5 min. Después de agitar a -78°C durante 1 hora, la reacción se inactivó con la adición gota a gota de EtOAc. La mezcla se agitó 2 min después se añadieron Et_2O y NH_4Cl saturado acuoso y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se diluyó con EtOAc y H_2O y las capas se separaron. Se añadió tartrato de sodio y potasio acuoso al 10 % a la capa acuosa y se extrajo con EtOAc/ Et_2O . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado y se secaron sobre Na_2SO_4 para dar 2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)acetaldehído en forma de un aceite amarillo (1,27 g). El producto se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional.



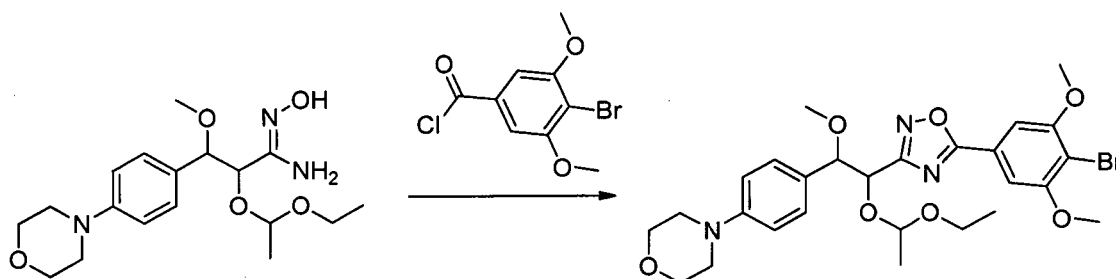
A una solución de 2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)acetaldehído (1,27 g, ~ 5,1 mmol) en Et_2O (35 ml) en un tubo de secado se añadió cianuro de trimetilsililo (1 ml, 8 mmol) y ZnI_2 (50 mg, 0,16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 15,5 horas, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y la mezcla se agitó varias horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y H_2O y las capas se separaron. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 2-hidroxi-3-metoxi-3-(4-morfolinofenil)propanonitrilo en forma de una espuma de color naranja (1,26 g). El producto se usó sin purificación adicional.



A una solución de 2-hidroxi-3-metoxi-3-(4-morfolinofenil)propanonitrilo (~ 5,1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (17 ml) en argón se añadió *para*-toluensulfonato de piridinio (0,094 g, 0,37 mmol) y éter etil vinílico (17 ml, 178 mmol). La mezcla se colocó en un tubo de secado y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron éter etil vinílico (4 ml, 42 mmol) y *para*-toluensulfonato de piridinio (0,11 g, 0,44 mmol) adicionales y la mezcla se agitó durante 24 horas más. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado a la mezcla y después se diluyó con H_2O y CH_2Cl_2 . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (20-35 % de EtOAc-hexanos que contienen un 1 % de Et_3N) dio 2-(1-etoxietoxi)-3-metoxi-3-(4-morfolinofenil)propanonitrilo (0,606 g, 35 % para tres etapas).



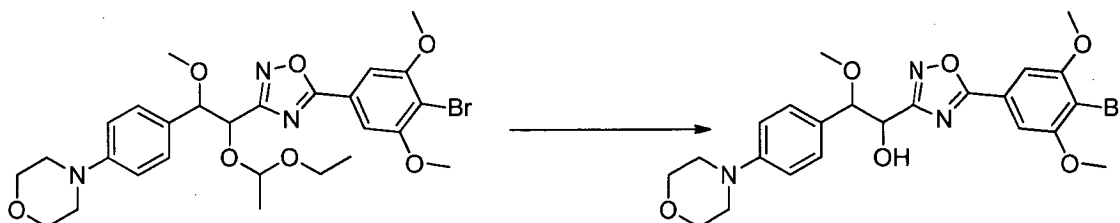
A una solución de 2-(1-etoxiethoxy)-3-metoxi-3-(4-morfolinofenil)propanonitrilo (0,60 g, 1,8 mmol) en MeOH anhidro (10 ml) en argón se añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,175 g, 2,5 mmol) y NaHCO_3 (0,234 g, 2,8 mmol). La reacción se calentó brevemente a 75 °C después a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío para dar (Z)-2-(1-etoxiethoxy)-N'-hidroxi-3-metoxi-3-(4-morfolinofenil)propanimidamida que se usó en la siguiente etapa sintética sin purificación adicional (0,777 g).



10

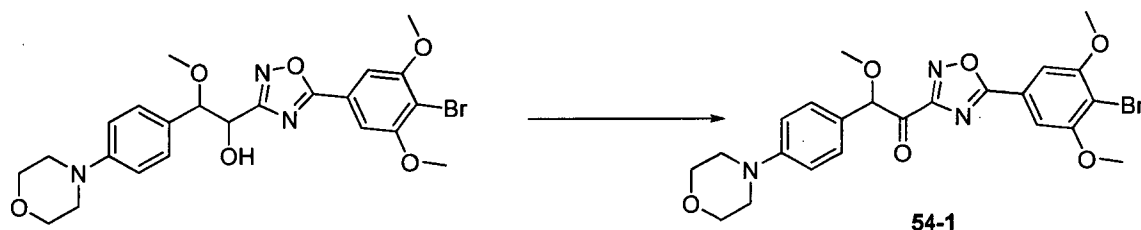
A una suspensión helada de (Z)-2-(1-etoxiethoxy)-N'-hidroxi-3-metoxi-3-(4-morfolinofenil)propanimidamida (~ 1,41 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro en argón se añadió Et_3N (0,8 ml, 5,7 mmol) y cloruro de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoilo (0,434 g, 1,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,015 g, 0,12 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora en un baño de hielo y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se añadió cloruro de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzoilo adicional (0,047 g, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora adicional. Se añadió solución de NaHCO_3 acuosa al 10 % y se agitó durante 20 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con H_2O , salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para dar una espuma blanquecina.

Este intermedio sintético se disolvió en anhídrido DMF (15 ml) en argón después se calentó a 120 °C durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (25-35 % de EtOAc-hexanos que contienen 1 % de Et_3N) dio 4-(4-(2-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(1-etoxiethoxy)-1-metoxietil)fenil)morfolina como un aceite amarillo claro (0,335 g, 40 % de rendimiento).



A una solución de 4-(4-(2-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(1-etoxiethoxy)-1-metoxietil)fenil)morfolina (0,335 g, 0,57 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió *para*-toluenosulfonato de piridinio (0,15 g, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16,5 horas. La reacción se calentó después a 40 °C durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con H_2O , NaHCO_3 saturado y salmuera después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (50-60 % de EtOAc-hexanos) dio 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanol como un residuo incoloro (0,234, 79 % de rendimiento).

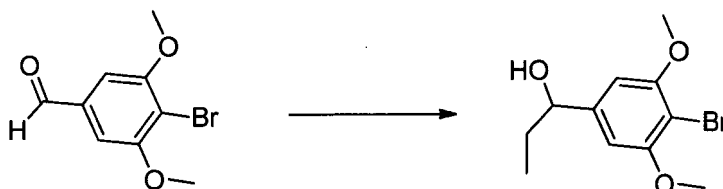
35



A una solución de 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanol (0,18 g, 0,35 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (4 ml) en argón se añadió 1,1,1-trisacetiloxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona (0,198 g, 0,47 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 50 min, la mezcla se diluyó con Et_2O , NaHCO_3 acuoso saturado y 20 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (40-50 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido amarillo brillante (0,1249 g, rendimiento del 70 %). EM: m/z 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 EJEMPLO 55

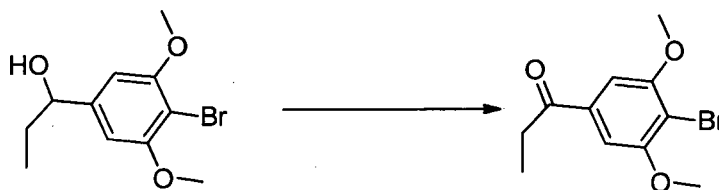
1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)-5-METILOXAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA



15

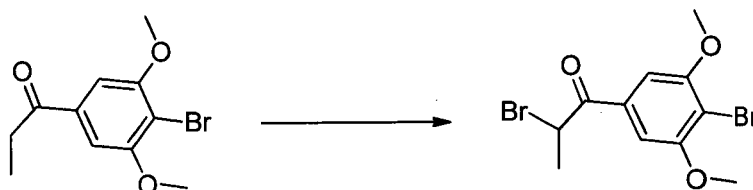
Un matraz secado en horno en argón se cargó con 4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído (5,0 g, 20,4 mmol) y THF anhidro (30 ml). La mezcla se enfrió sobre hielo y después se añadió una solución de bromuro de etilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 8,2 ml, 24,5 mmol) gota a gota a partir de un embudo de adición durante un período de 45 minutos. Después de agitar durante 20 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 19 horas. Después de inactivar con una solución de NH_4Cl acuosa, se diluyó con H_2O y EtOAc después se enfrió en un baño de hielo. Después de que la mezcla se enfriara, las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con H_2O y salmuera, después se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se concentró al vacío nuevamente para dar 1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)propan-1-ol en forma de un aceite transparente (5,43 g, rendimiento del 97 %). El producto se usó sin purificación adicional.

25



A una solución de 1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)propan-1-ol (5,4 g, 19,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (75 ml) se añadió MnO_2 (17 g, 196 mmol). Después de colocar la mezcla en un tubo de secado y agitar a temperatura ambiente durante 22 horas, se filtró a través de una almohadilla de Celite y gel de sílice y se enjuagó con EtOAc. La concentración del filtrado al vacío dio 1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)propan-1-ona como un sólido blanco (5,4 g, 100 % de rendimiento). El producto se usó sin purificación adicional.

30

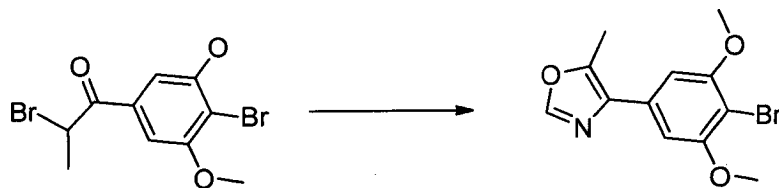


35

A una solución de 1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)propan-1-ona (1,50 g, 5,49 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió tribromuro de piridinio (1,93 g, 6,04 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después se neutralizó con una solución de NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc, los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera después se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía (10-20 % de EtOAc-hexanos) dio 2-bromo-1-(4-bromo-3,5-

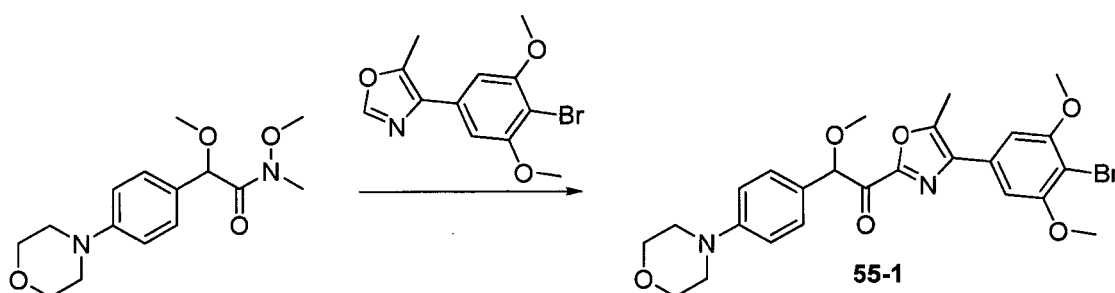
40

dimetoxifenil) propan-1-ona como un aceite naranja (1,09 g, 56 % de rendimiento).



- 5 Una solución de 2-bromo-1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)propan-1-ona (1,07 g, 3,04 mmol) en formamida (10 ml) en un matraz secado en horno en argón se calentó a 110 ° C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron cuidadosamente EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después se extrajo con EtOAc dos veces y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía (30 % de EtOAc-hexanos) dio 4-(4-bromo-3,5-

10 dimetoxifenil)-5-metiloxazol en forma de un sólido de color amarillo (0,496 g, 55 % de rendimiento).

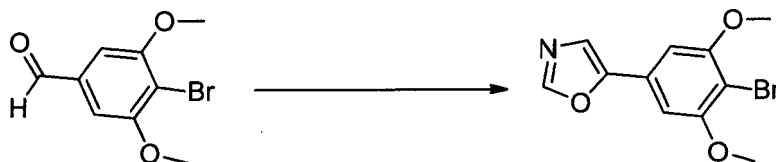


- Se preparó 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-5-metiloxazol-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona a partir de 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-5-metiloxazol y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (40 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido amarillo (0,048 g, rendimiento del 13 %). EM: *m/z* 531,1 [M+H]⁺.

EJEMPLO 56

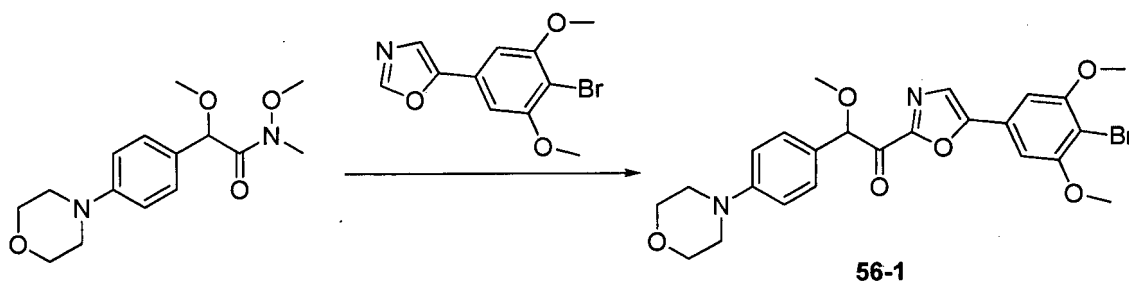
20

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)OXAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA



- 25 Una solución de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído (5,04 g, 20,57 mmol) e isocianuro de toluensulfonilmetilo (4,22 g, 21,6 mmol) en MeOH (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de la evaporación hasta casi sequedad, se añadieron H₂O (50 ml) y EtOAc (200 ml) con agitación. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. Se añadió Et₂O (50 ml) con agitación y el producto se recogió por filtración, se lavó con Et₂O (2 x 25 ml) y se secó dando 5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol en forma de

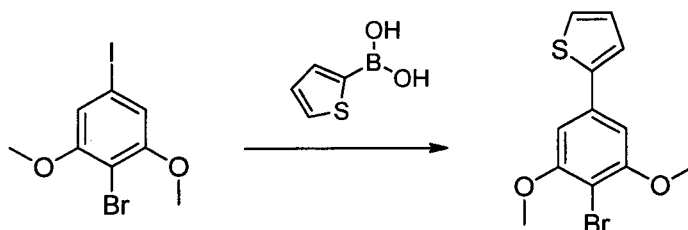
30 un sólido amarillo pálido (2,25 g, rendimiento del 39 %).



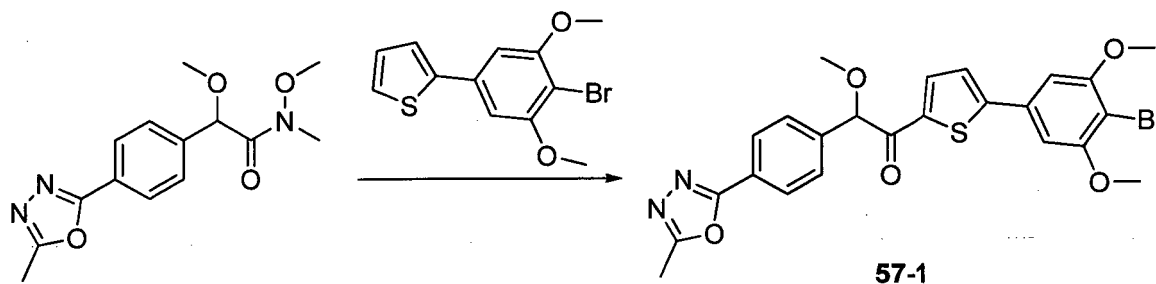
Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona a partir de 5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)oxazol y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La recristalización en EtOAc dio el producto como un sólido amarillo (0,308 g, 56 % de rendimiento). EM: m/z 517,3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 57

1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)TIOFEN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA



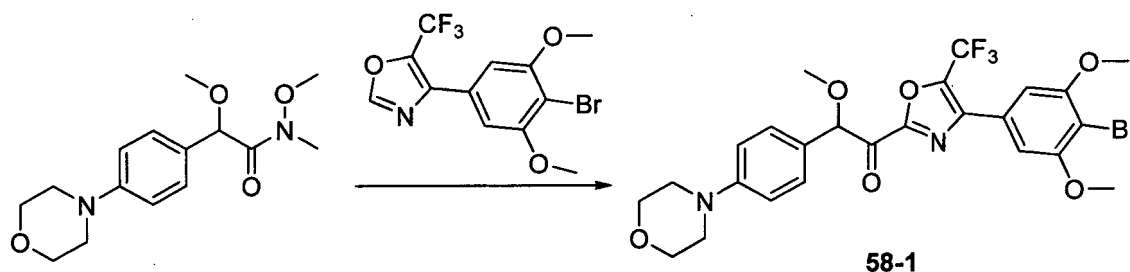
Se preparó 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)tiofeno a partir de 2-bromo-5-yodo-1,3-dimetoxibenceno y ácido tiofen-2-ilborónico de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 12. La purificación por cromatografía (0-10 % de EtOAc-hexanos) dio un sólido amarillo (0,624 g, 55 % de rendimiento).



1-(5-(4-Bromo-3,5-dimetoxifenil)tiofen-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)tiofeno y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (70 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como una espuma amarilla (0,031 g, rendimiento del 11 %). EM: m/z 529,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 58

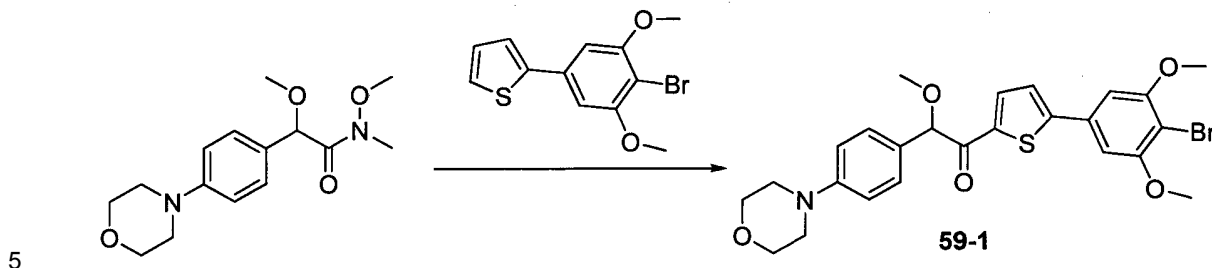
1-(4-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)-5-(TRIFLUOROMETIL)OXAZOL-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA



Se preparó 1-(4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-5-(trifluorometil)oxazol-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona a partir de 4-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)-5-(trifluorometil)oxazol (preparado a partir de 4-bromo-3,5-dimetoxibenzaldehído de acuerdo con *Heterocycles*, **1992**, 34, 1047) y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (20-40 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido amarillo (0,032 g, rendimiento del 14 %). EM: m/z 585,3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 59

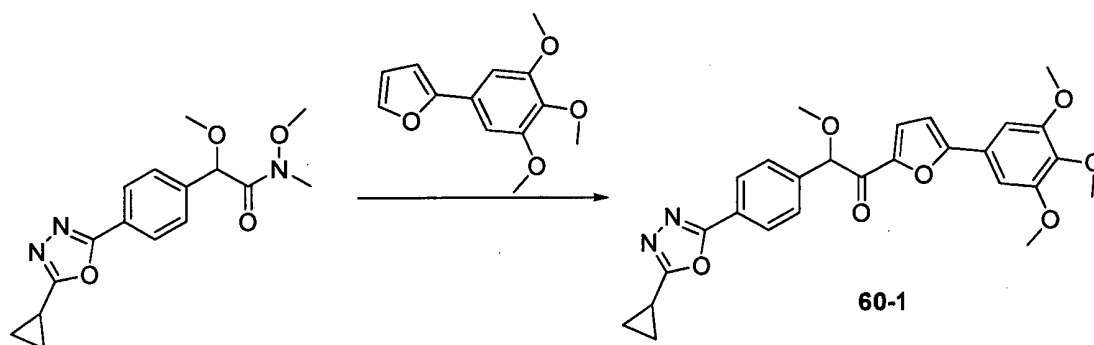
1-(5-(4-BROMO-3,5-DIMETOXIFENIL)TIOFEN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)ETANONA



Se preparó 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)tiofen-2-il)-2-metoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona a partir de 2-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)tiofeno y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (40 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido
10 amarillo (0,122 g, rendimiento del 46 %). EM: m/z 532,4 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 60

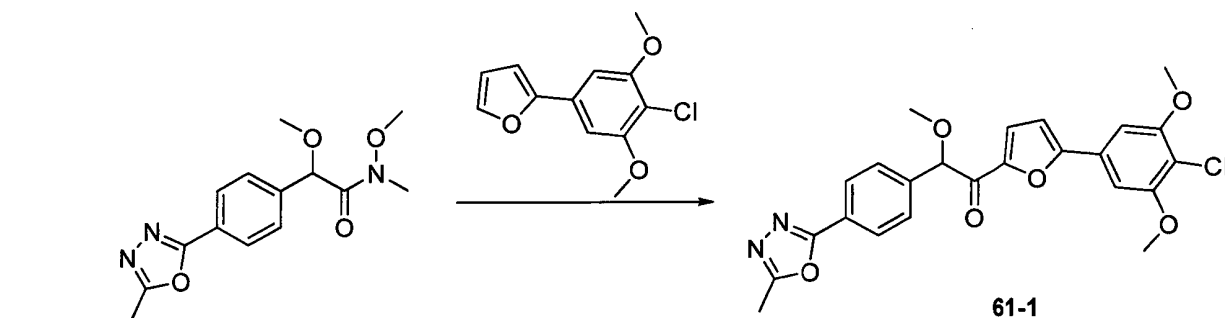
2-(4-(5-CICLOPROPIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)-2-METOXI-1-(5-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)ETANONA



20 de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)furano y 2-(4-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-*N*,2-dimetoxi-*N*-metilacetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,129 g, rendimiento del 42 %). EM: m/z 491,1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 61

1-(5-(4-CLORO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA

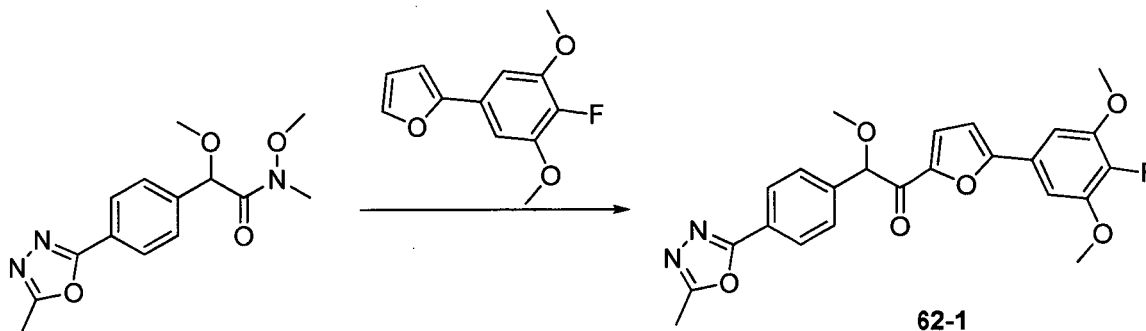


1-(5-(4-Cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,116 g, rendimiento del 25 %). EM: m/z 469,1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 62

1-(5-(4-FLUORO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-METOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA

5

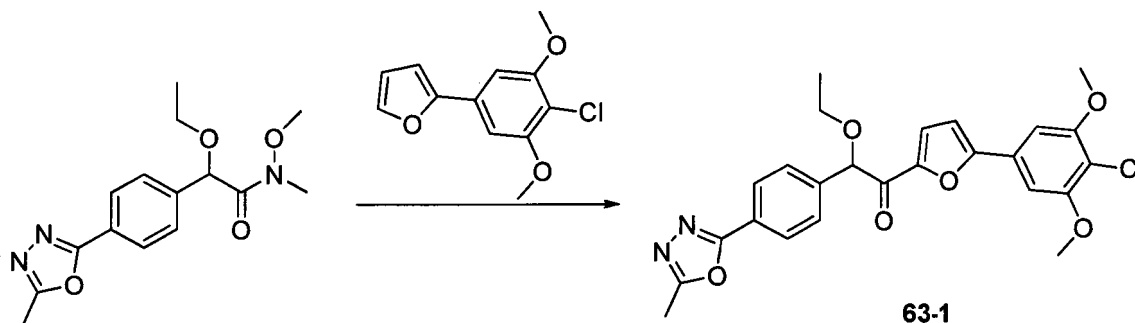


1-(5-(4-Fluoro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(4-fluoro-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,036 g, rendimiento del 8 %). EM: m/z 453,2 $[M+H]^+$.

10

EJEMPLO 63

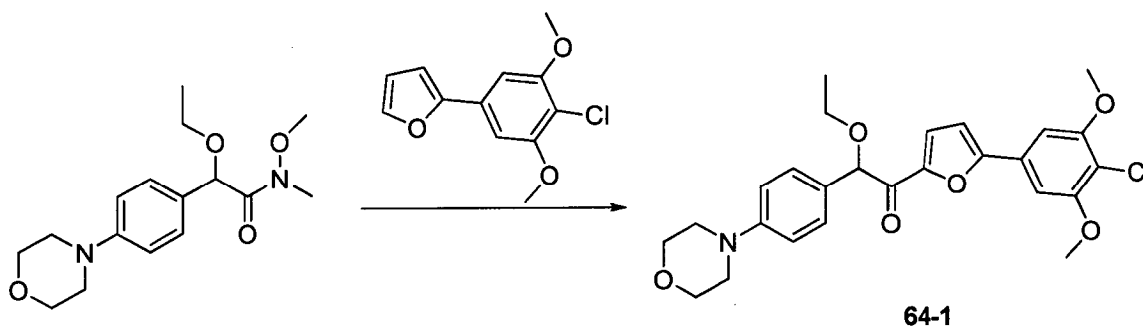
15 1-(5-(4-CLORO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-ETOXI-2-(4-(5-METIL-1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)ETANONA



20 1-(5-(4-Cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona se preparó a partir de 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furano y *N*,2-dimetoxi-*N*-metil-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,122 g, rendimiento del 25 %). EM: m/z 483,1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 64

1-(5-(4-CLORO-3,5-DIMETOXIFENIL)FURAN-2-IL)-2-ETOXI-2-(4-MORFOLINOFENIL)-ETANONA



Se preparó 1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-morfolinofenil)etanona a partir de 2-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furano y 2-etoxi-*N*-metoxi-*N*-metil-2-(4-morfolinofenil)acetamida de acuerdo con el procedimiento usado en el Ejemplo 30. La purificación por cromatografía (60 % de EtOAc-hexanos) dio el producto como un sólido amarillo pálido (0,127 g, rendimiento del 26 %). EM: m/z 486,5 $[M+H]^+$.

5

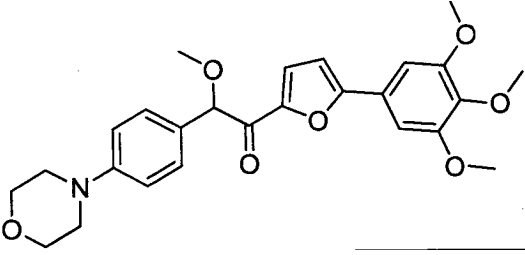
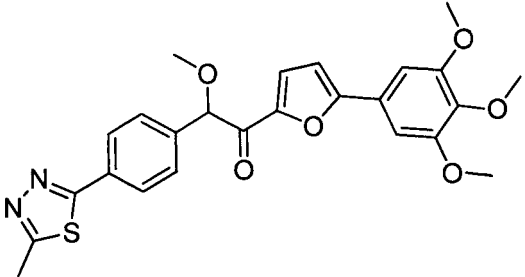
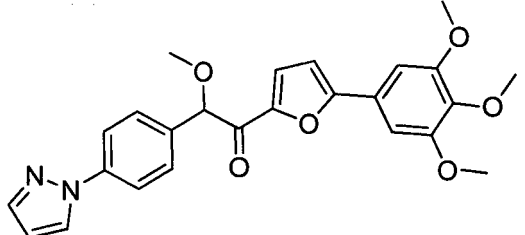
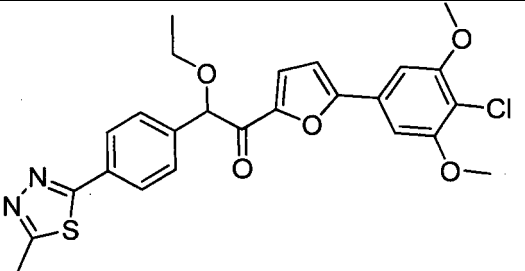
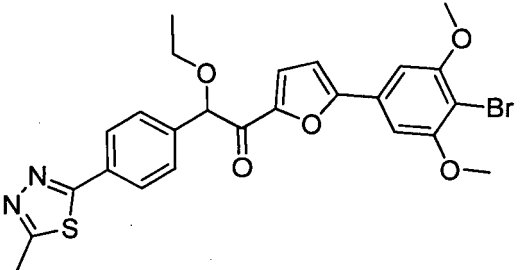
EJEMPLO 65**SÍNTESIS DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS ADICIONALES**

- 10 Los siguientes compuestos representativos en la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con (i) los procedimientos anteriores seleccionando los materiales de partida apropiados y (ii) las técnicas de síntesis orgánica conocidas.

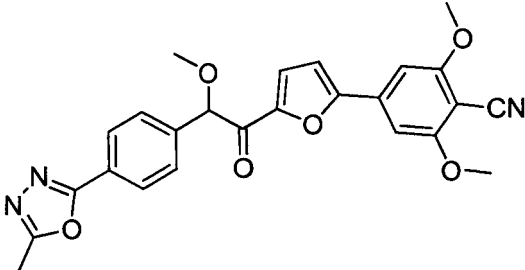
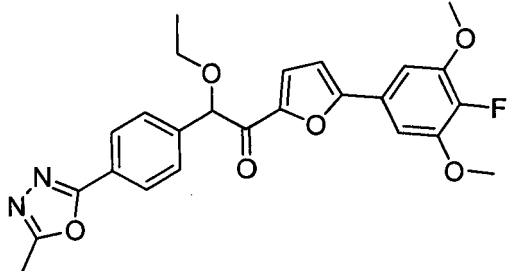
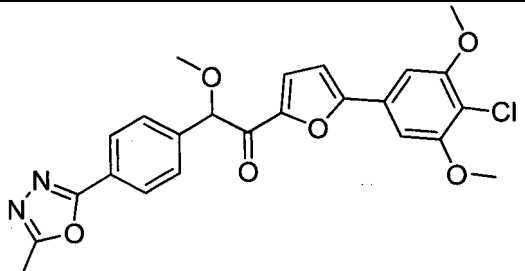
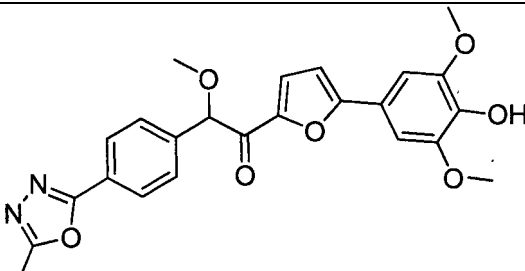
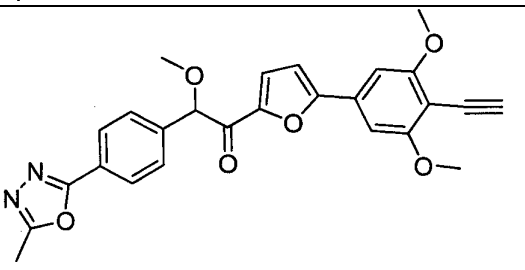
Tabla 1

N.º de Compuesto	Estructura	EM (m/z) $[M+H]^+$
65-1		517,3
65-2		499,3
65-3		514,0 $[M-H]^-$
65-4		499,3
65-5		499,3
65-6		512,4

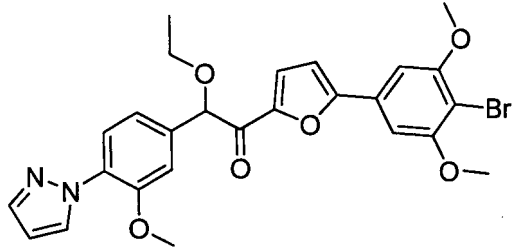
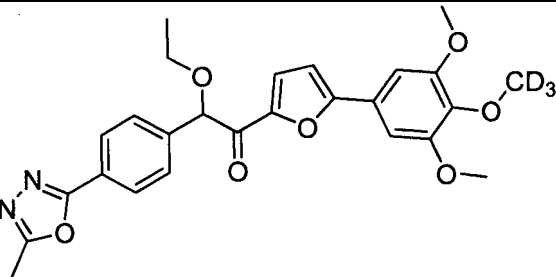
(continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	EM (m/z) [M+H] ⁺
65-7		468,2
65-8		481,1
65-9		449,2
65-10		499,1
65-11		543

(continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	EM (m/z) [M+H] ⁺
65-12		460,2
65-13		467,4
65-14		469,1
65-15		451,2
65-16		459,1

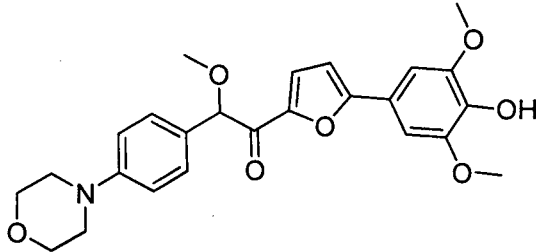
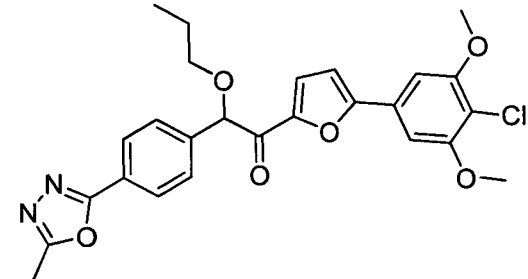
(continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	EM (m/z) [M+H] ⁺
65-16		541,0
65-17		482,2

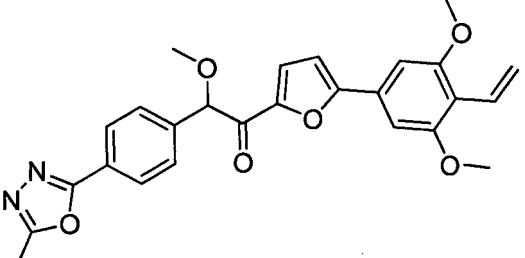
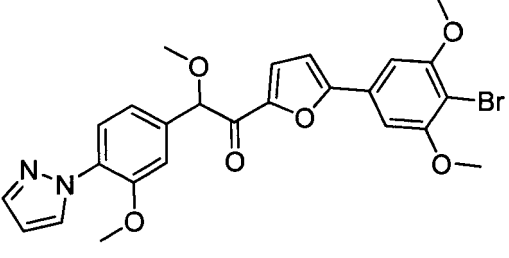
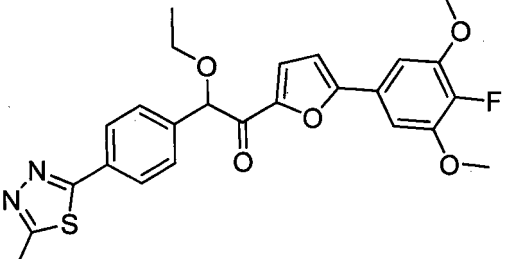
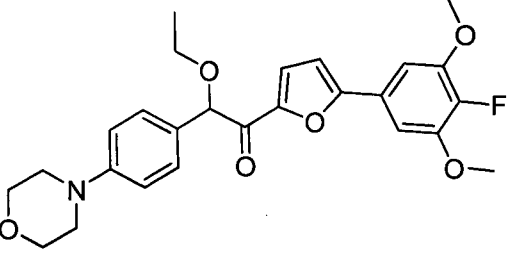
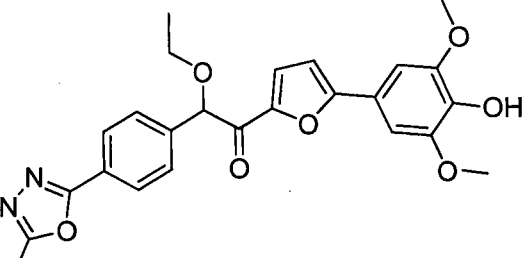
Los siguientes compuestos representativos en la Tabla 2 se sintetizan de acuerdo con (i) los procedimientos anteriores seleccionando los materiales de partida apropiados y (ii) las técnicas de síntesis orgánica conocidas.

5

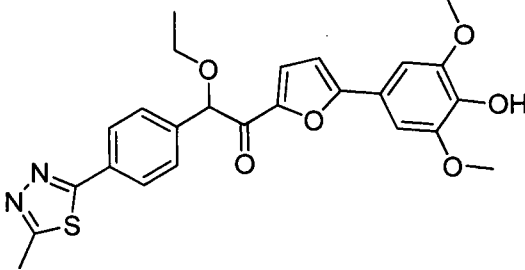
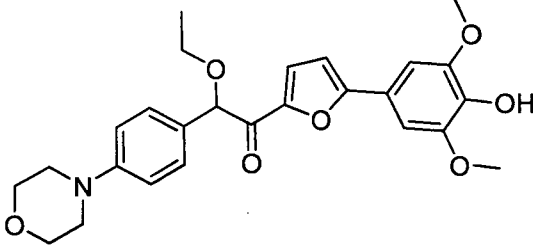
Tabla 2

N.º de Compuesto	Estructura	MW
65-18		453,49
65-19		496,95

(continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	MW
65-20		460,49
65-21		527,38
65-22		482,53
65-23		469,51
65-24		464,47

(continuación)

N.º de Compuesto	Estructura	MW
65-25		480,54
65-26		467,52

EJEMPLO 66**ENSAYO DE COMPUESTO**

5

Ensayo bioquímico de PDE10

El ensayo de fosfodiesterasa (PDE) se realizó usando enzimas recombinante humana PDE 1A3, 2A3, región catalítica 3, región catalítica 4, región catalítica 5, 7A, 8A, 9A2, 10A1 y 11A1 expresadas en un sistema baculovírico usando células Sf9. La actividad de la PDE se midió usando una modificación del método de dos etapas de Thompson y Appleman descrito anteriormente, que se adaptó para el formato de placas de 96 pocillos. El efecto de los inhibidores de la PDE se determinó ensayando una cantidad fija de la enzima en presencia de concentraciones de compuesto de ensayo y una concentración de sustrato inferior a la de la K_m , para que K_i sea igual a CI_{50} . El volumen final del ensayo fue de 110 μ l con tampón de ensayo ($MgCl_2$ 10 mM); Tris.HCl 40 mM; pH 7,4). Las reacciones se iniciaron con enzima y se incubaron con (3H) - Sustrato y sustancia durante 20 minutos a 30 °C. La reacción se terminó desnaturalizando la enzima (calentando la reacción a 70 °C durante 2 minutos). La reacción se enfrió luego a 4 °C durante 10 minutos antes de la adición de veneno de serpiente (*Crotalus atrox*, 0,2 mg/ml) durante 10 minutos a 30 °C, de este modo se permite una hidrólisis inespecífica del sustrato tritiado. La separación del nucleótido cíclico no hidrolizado restante se logró mediante una unión discontinua de la mezcla a la resina de intercambio aniónico Dowex (200 μ l) activada. La resina de intercambio aniónico se unió a los nucleótidos cargados, dejando solo sustrato hidrolizado (3H) en la fracción soluble. La fracción soluble (50 μ l) se añadió después a microscint-20 (200 μ l) y se contó en un lector de placas Top Count. Las unidades de radioactividad se representaron gráficamente frente a la concentración de inhibidor y los valores de CI_{50} obtenidos utilizando el software Graph Pad Prism.

25

Como alternativa, la actividad de la fosfodiesterasa se midió mediante el ensayo de proximidad de centelleo (SPA) con [3H] - GMPc como sustrato. La PDE10 purificada se diluyó y se almacenó en Tris-Cl 25 mM (pH 8,0)/NaCl 100 mM/Tween 20 al 0,05 %/glicerol al 50 %/DTT 3 mM. Los ensayos contenían (concentraciones finales): Tris-Cl 50 mM (pH 7,5)/ $MgCl_2$ 8,3 mM/EGTA 1,7 mM/BSA 0,5 mg/ml/DMSO 5 % y 2 ng PDE10 en un volumen final de 0,1 ml. La inhibición se evaluó a 8 concentraciones por duplicado. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de enzima y se terminaron después de 20 minutos a 30 °C mediante la adición de 50 μ l de perlas de SPA que contenían Zn^{++} . La mezcla se agitó, se dejó reposar durante 3 horas y se contó en un contador de placas Wallac. Los resultados (cpm netos) se ajustaron a un modelo logístico de cuatro parámetros utilizando Excel Solver®.

Además, la inhibición de otras enzimas PDE por los inhibidores de PDE10 se evaluó en las mismas condiciones descritas anteriormente para PDE10, excepto que la cantidad de enzima añadida se optimizó para cada PDE. La inhibición fraccional se evaluó a cuatro concentraciones (0,1, 1, 10 y 100 μ M). En los casos en que la inhibición a la concentración más alta fue inferior al 50 %, el valor límite inferior en el modelo logístico se fijó en una actividad del

0 %.

En el ensayo anterior, los compuestos de esta invención son inhibidores de PDE10 con una CI_{50} de 100 μM o menos, en general, menos de 10 μM y, por lo general, menos de 1 μM . Con este fin, los compuestos 1-1, 2-1, 3-1, 4-1, 5-1, 6-1, 7-1, 8-1, 9-1, 10-1, 11-1, 12-1, 13-1, 14-1, 15-1, 16-1, 17-1, 18-1, 19-1, 20-1, 21-1, 22-1, 23-1, 25-1, 26-1, 27-1, 28-1, 29-1, 30-1, 31-1, 32-1, 33-1, 34-1, 35-1, 36-1, 37-1, 38-1, 39-1, 40-1, 41-1, 42-1, 43-1, 44-1, 45-1, 46-1, 47-1, 48-1, 49-1, 50-1, 51-1, 52-1, 53-1, 54-1, 55-1, 56-1, 57-1, 58-1, 59-1, 60-1, 61-1, 62-1, 63-1, 64-1, 65-1, 65-2, 65-3, 65-4, 65-5, 65-6, 65-7, 65-8, 65-9, 65-10, 65-11, 65-12, 65-13, 65-14 y 65-15 por ejemplo, se encontró que tenían valores de CI_{50} menores o iguales a 1 μM .

EJEMPLOS 67-77

EVALUACIÓN DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS EN MODELOS DE CONDUCTA

La esquizofrenia se ha asociado a disfunciones de la neurotransmisión dopaminérgica, glutamatérgica y serotoninérgica. Las drogas psicoestimulantes en estas tres clases, agonistas dopaminérgicos (como anfetamina y apomorfina), antagonistas glutamatérgicos (como la fenciclidina (PCP) y la ketamina) y agonistas serotoninérgicos (como el LSD y la MDMA), todos inducen estados psicotomiméticos (por ejemplo, hiperactividad e interrupción de la inhibición prepulso) en animales, que se asemejan mucho a los síntomas de esquizofrenia en humanos. Los fármacos antipsicóticos conocidos, incluyendo tanto los antipsicóticos típicos (por ejemplo, haloperidol) como los antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina), revierten dichos estados psicotomiméticos en animales. Los ejemplos 67-77 descritos a continuación evalúan compuestos representativos de la presente invención en modelos de comportamiento animal para permitir la comparación del efecto resultante con el de los antipsicóticos conocidos. Los métodos utilizados en los Ejemplos 67-77 son los siguientes.

La dosificación de los compuestos es por inyección intraperitoneal (ip) o por sonda oral (po). La inyección intraperitoneal se realiza mediante la restricción del animal, exponiendo el abdomen e insertando la aguja justo por encima de las rodillas en el lado derecho del ratón. La sonda oral se realiza sujetando al animal de tal manera que su cabeza se inclina hacia atrás y el esófago es relativamente recto. La aguja de sonda (20G x 1,5", Cadence Science) se inserta en la boca en línea con el cuerpo y se empuja suavemente a lo largo del esófago y hacia el estómago. Si se encuentra resistencia, la aguja se retira y se vuelve a insertar.

La hiperactividad inducida por un psicoestimulante se mide inyectando PCP a animales y controlando los niveles de actividad de los animales en cámaras VersaMax (Accuscan Instruments, Columbus, OH) que mide 40 x 40 cm. La actividad locomotora se detecta por roturas de fotohaz cuando el animal cruza cada rayo. El animal se coloca en el centro del campo y se deja reposar durante 20 minutos para medir su actividad espontánea en un entorno novedoso. Las mediciones utilizadas para evaluar la actividad locomotora incluyen: actividad horizontal, distancia recorrida total, actividad vertical (eventos de crianza - cría de animales en las extremidades posteriores), rotación, estereotipia y la distancia recorrida en el centro en comparación con la distancia total recorrida (centro: relación de distancia total). El PCP antagonista de NMDA induce un síndrome similar a la psicosis que se manifiesta como hiperactividad y aumento del comportamiento estereotipado. Los antipsicóticos conocidos pueden revertir la hiperactividad y la estereotipia inducidas por los psicoestimulantes.

La respuesta de evitación condicionada (CAR) es una prueba de comportamiento para evaluar el efecto antipsicótico de un compuesto de prueba. Utiliza una caja de lanzadera (Med Associates, St. Albans, VT) con dos cámaras idénticas separadas por una puerta retráctil. Cada cámara está equipada con un piso de rejilla metálica que puede administrar descargas eléctricas de manera independiente. Se utiliza un programa de ordenador para implementar el paradigma de prueba, así como para registrar el movimiento del animal entre las dos cámaras a través de sensores de rayos infrarrojos. El paradigma de prueba es el siguiente. Un ratón se coloca en una cámara. Se enciende una luz (estímulo condicionado, CS). Cinco segundos después, descargas eléctricas leves (0,4 mA; (estímulo no condicionado, US) se envían a la cámara donde se encuentra el ratón (según lo detectan los rayos infrarrojos) hasta que el ratón se escape a la cámara adyacente o hasta que hayan transcurrido 10 segundos. El US y el CS siempre terminan. Con intervalos aleatorios entre ensayos con un promedio de 15 segundos, 30 de estos ensayos de emparejamiento CS-US se dan a cada ratón cada día. Para cada prueba, se registra una respuesta de escape si el ratón cruza a la otra cámara después de recibir una descarga (es decir, durante el período de US de 10 segundos), y se registra una respuesta de evitación si el ratón cruza a la otra cámara durante el primer período de solo 5 segundos de CS. Los animales se entrenan en este paradigma durante 30-40 días, durante los cuales el porcentaje promedio de respuestas de evitación mejorará a 80-90 %. Esto indica que los animales han aprendido a evitar la aparición de descargas en los pies moviéndose a la cámara opuesta tras la activación de la CS (luz). Estos animales entrenados se utilizan para pruebas de compuestos con el mismo paradigma. Se ha encontrado que los antipsicóticos conocidos inhiben la respuesta de evitación condicionada, y se cree que la capacidad de los nuevos compuestos para inhibir esta respuesta predice los efectos antipsicóticos en los seres humanos.

EJEMPLO 67REDUCCIÓN DE LA HIPERACTIVIDAD INDUCIDA POR PCP POR COMPUESTO 1-1

- 5 Se encontró que el Compuesto 1-1 (Ejemplo 1) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en las FIGURAS 1 y 2. A los ratones machos C57BL/6 se les administró el compuesto 1-1 o el vehículo mediante inyección intraperitoneal (FIGURA 1) o sonda oral (FIGURA 2). Veinte minutos (para ip) o cuarenta minutos (para po) más tarde, fueron inyectados con PCP (5 mg/kg, i.p.). Diez minutos tarde, los ratones se colocaron en cámaras de actividad y su actividad locomotora en la dimensión horizontal se controló mediante roturas del haz infrarrojo durante
- 10 20 minutos (5 intervalos consecutivos de 4 minutos (INT) como se indica). La FIGURA 1 muestra que el compuesto 1-1 (10 mg/kg) reduce significativamente la hiperactividad inducida por PCP, como se ve en comparación con el control del vehículo + PCP ($p = 0,0088$, $n = 8$ por grupo, prueba t de muestra independiente). La FIGURA 2 muestra que el compuesto 1-1 también es eficaz cuando se administra por sonda oral ($p = 0,0045$, $n = 8$ por grupo, prueba t de muestra independiente).

15 EJEMPLO 68

REDUCCIÓN DE LA HIPERACTIVIDAD INDUCIDA POR PCP POR COMPUESTO 2-1

- 20 Se encontró que el Compuesto 2-1 (Ejemplo 2) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en las FIGURAS 3 y 4. A los ratones machos C57BL/6 se les administró el compuesto 2-1 o el vehículo mediante inyección intraperitoneal (FIGURA 3) o sonda oral (FIGURA 4). Veinte minutos (para ip) o 40 minutos (para po) más tarde, fueron inyectados con PCP (5 mg/kg, i.p.). Diez minutos tarde, los ratones se colocaron en cámaras de actividad y su actividad locomotora en la dimensión horizontal se controló mediante roturas del haz infrarrojo durante 20 minutos
- 25 (5 intervalos consecutivos de 4 minutos (INT) como se indica). La FIGURA 3 muestra que el compuesto 2-1 (10 mg/kg) reduce significativamente la hiperactividad inducida por PCP, como se ve en comparación con el control del vehículo + PCP ($p = 0,0021$, $n = 8$ por grupo, prueba t de muestra independiente). La FIGURA 4 muestra que el compuesto 2-1 también es eficaz cuando se administra por sonda oral ($p = 0,000005$ para dosis de 10 mg/kg, $n = 8$ por grupo, prueba t de muestra independiente).

30 EJEMPLO 69

REDUCCIÓN DE LA RESPUESTA DE EVITACIÓN CONDICIONADA POR EL COMPUESTO 2-1

- 35 Se encontró que el Compuesto 2-1 (Ejemplo 2) reduce las respuestas de evitación condicionada (CAR), como se muestra en la FIGURA 5. Los ratones machos C57BL/6 fueron entrenados en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque del pie), alcanzar una meseta de aproximadamente 25 respuestas de evitación por 30 intentos por día. Los ratones recibieron entonces vehículo o compuesto 2-1 a través de sonda oral, 30 minutos antes de la prueba por 30 intentos en el paradigma CAR. El tratamiento con vehículo y el tratamiento con compuesto
- 40 se administraron a los mismos animales en días alternos, y el efecto del compuesto en la reducción de la respuesta de evitación se analizó a través de la comparación dentro del sujeto (prueba t pareada). La exposición del vehículo no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La FIGURA 5 muestra que el compuesto 2-1 (12 mg/kg) reduce significativamente el número de respuestas de evitación ($p = 0,0048$, $n = 7$ por grupo, prueba t pareada).

45 EJEMPLO 70

REDUCCIÓN DE LA HIPERACTIVIDAD INDUCIDA POR PCP POR COMPUESTO 11-1

- 50 Se encontró que el Compuesto 11-1 (Ejemplo 11) reduce la hiperactividad inducida por PCP, como se muestra en la FIGURA 6. Los ratones machos C57BL/6 recibieron el compuesto 11-1 o el vehículo mediante inyección intraperitoneal. Cinco minutos después se les inyectó PCP (5 mg/kg, i.p.). Diez minutos tarde, los ratones se colocaron en cámaras de actividad y su actividad locomotora en la dimensión horizontal se controló mediante roturas del haz infrarrojo durante 20 minutos (5 intervalos consecutivos de 4 minutos (INT) como se indica). La FIGURA 6
- 55 muestra que el compuesto 11-1 (10 mg/kg) reduce significativamente la hiperactividad inducida por PCP, como se ve en comparación con el control del vehículo + PCP ($p = 0,00040$, $n = 8$ por grupo, prueba t de muestra independiente).

60 EJEMPLO 71

Reducción de la respuesta de evitación condicionada por el compuesto 34-1

- Se encontró que el Compuesto 34-1 (Ejemplo 34) reduce las respuestas de evitación condicionada (CAR), como se muestra en la FIGURA 7. Los ratones machos C57BL/6 fueron entrenados en el paradigma CAR para predecir y
- 65 evitar el estímulo nocivo (choque del pie), alcanzar una meseta de aproximadamente 25-28 respuestas de evitación

por 30 intentos ("meseta de entrenamiento") cada día. Luego se administró a los ratones un vehículo o un compuesto (25 minutos antes de la prueba) a través de una sonda oral y luego se probaron durante 30 ensayos en el paradigma CAR. El tratamiento con vehículo y el tratamiento con compuesto se administraron a los mismos animales en días alternos, y el efecto del compuesto en la reducción de la respuesta de evitación se analizó a través de la comparación dentro del sujeto (prueba t pareada). La exposición del vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La FIGURA 7 muestra que el compuesto 34-1 reduce significativamente el número de respuestas de evitación a 10 mg/kg ($p = 0,0003$, $n = 7$ por grupo).

EJEMPLO 72

10

Reducción de la respuesta de evitación condicionada por el compuesto 36-1

Se encontró que el Compuesto 36-1 (Ejemplo 36) reduce las respuestas de evitación condicionada (CAR), como se muestra en la FIGURA 8. Los ratones machos C57BL/6 fueron entrenados en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque del pie), alcanzar una meseta de aproximadamente 25-28 respuestas de evitación por 30 intentos ("meseta de entrenamiento") cada día. Luego se administró a los ratones un vehículo o un compuesto (25 minutos antes de la prueba) a través de una sonda oral y luego se probaron durante 30 ensayos en el paradigma CAR. El tratamiento con vehículo y el tratamiento con compuesto se administraron a los mismos animales en días alternos, y el efecto del compuesto en la reducción de la respuesta de evitación se analizó a través de la comparación dentro del sujeto (prueba t pareada). La exposición del vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La FIGURA 8 muestra que el compuesto 36-1 reduce significativamente el número de respuestas de evitación a 15 mg/kg ($p = 0,000014$, $n = 5$ por grupo) y muestra una tendencia que no alcanzó significación a 5 y 10 mg/kg.

EJEMPLO 73

Reducción de la respuesta de evitación condicionada por el compuesto 47-1

Se encontró que el Compuesto 47-1 (Ejemplo 47) reduce las respuestas de evitación condicionada (CAR), como se muestra en la FIGURA 9. Los ratones machos C57BL/6 fueron entrenados en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque del pie), alcanzar una meseta de aproximadamente 25-28 respuestas de evitación por 30 intentos ("meseta de entrenamiento") cada día. Luego se administró a los ratones un vehículo o un compuesto (55 minutos antes de la prueba) a través de una sonda oral y luego se probaron durante 30 ensayos en el paradigma CAR. El tratamiento con vehículo y el tratamiento con compuesto se administraron a los mismos animales en días alternos, y el efecto del compuesto en la reducción de la respuesta de evitación se analizó a través de la comparación dentro del sujeto (prueba t pareada). La exposición del vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La FIGURA 9 muestra que el compuesto 47-1 reduce significativamente el número de respuestas de evitación a 5 y 10 mg/kg ($p = 0,0002$ y $p = 3,3 \times 10^{-10}$, respectivamente, $n = 8$ por grupo) y muestra una tendencia que no alcanzó significación a 2 mg/kg.

40

EJEMPLO 74

Reducción de la respuesta de evitación condicionada por el compuesto 61-1

Se encontró que el Compuesto 61-1 (Ejemplo 61) reduce las respuestas de evitación condicionada (CAR), como se muestra en la FIGURA 10. Los ratones machos C57BL/6 fueron entrenados en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque del pie), alcanzar una meseta de aproximadamente 25-28 respuestas de evitación por 30 intentos ("meseta de entrenamiento") cada día. Luego se administró a los ratones un vehículo o un compuesto (55 minutos antes de la prueba) a través de una sonda oral y luego se probaron durante 30 ensayos en el paradigma CAR. El tratamiento con vehículo y el tratamiento con compuesto se administraron a los mismos animales en días alternos, y el efecto del compuesto en la reducción de la respuesta de evitación se analizó a través de la comparación dentro del sujeto (prueba t pareada). La exposición del vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La FIGURA 10 muestra que el compuesto 61-1 reduce significativamente el número de respuestas de evitación a 2, 5 y 10 mg/kg ($p = 0,015$, $p = 0,00008$ y $p = 2,1 \times 10^{-7}$, respectivamente, $n = 5$ por grupo).

55

EJEMPLO 75

Reducción de la respuesta de evitación condicionada por el compuesto 63-1

60

Se encontró que el Compuesto 63-1 (Ejemplo 63) reduce las respuestas de evitación condicionada (CAR), como se muestra en la FIGURA 11. Los ratones machos C57BL/6 fueron entrenados en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque del pie), alcanzar una meseta de aproximadamente 25-28 respuestas de evitación por 30 intentos ("meseta de entrenamiento") cada día. Luego se administró a los ratones un vehículo o un compuesto (55 minutos antes de la prueba) a través de una sonda oral y luego se probaron durante 30 ensayos en

65

el paradigma CAR. El tratamiento con vehículo y el tratamiento con compuesto se administraron a los mismos animales en días alternos, y el efecto del compuesto en la reducción de la respuesta de evitación se analizó a través de la comparación dentro del sujeto (prueba t pareada). La exposición del vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La FIGURA 11 muestra que el compuesto 63-1 reduce significativamente el número de respuestas de evitación a 2, 5 y 10 mg/kg ($p = 0,0099$, $p = 0,00011$, y $p = 6,6 \text{ E-}16$ respectivamente, $n = 6$ por grupo).

EJEMPLO 76

10 Reducción de la respuesta de evitación condicionada por el compuesto 49-1

Se encontró que el Compuesto 49-1 (Ejemplo 49) reduce las respuestas de evitación condicionada (CAR), como se muestra en la FIGURA 12. Los ratones machos C57BL/6 fueron entrenados en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque del pie), alcanzar una meseta de aproximadamente 25-28 respuestas de evitación por 30 intentos ("meseta de entrenamiento") cada día. Luego se administró a los ratones un vehículo o un compuesto (55 minutos antes de la prueba) a través de una sonda oral y luego se probaron durante 30 ensayos en el paradigma CAR. El tratamiento con vehículo y el tratamiento con compuesto se administraron a los mismos animales en días alternos, y el efecto del compuesto en la reducción de la respuesta de evitación se analizó a través de la comparación dentro del sujeto (prueba t pareada). La exposición del vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La FIGURA 12 muestra que el compuesto 49-1 reduce significativamente el número de respuestas de evitación a 10 mg/kg ($p = 5,7 \text{ E-}9$, $n = 8$ por grupo).

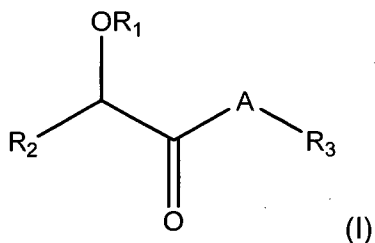
EJEMPLO 77

25 Reducción de la respuesta de evitación condicionada por el compuesto 65-10

Se encontró que el Compuesto 65-10 (Ejemplo 65, Tabla 1) reduce las Respuestas de Evitación Condicionada (CAR), como se muestra en la FIGURA 13. Los ratones machos C57BL/6 fueron entrenados en el paradigma CAR para predecir y evitar el estímulo nocivo (choque del pie), alcanzar una meseta de aproximadamente 25-28 respuestas de evitación por 30 intentos ("meseta de entrenamiento") cada día. Luego se administró a los ratones un vehículo o un compuesto (55 minutos antes de la prueba) a través de una sonda oral y luego se probaron durante 30 ensayos en el paradigma CAR. El tratamiento con vehículo y el tratamiento con compuesto se administraron a los mismos animales en días alternos, y el efecto del compuesto en la reducción de la respuesta de evitación se analizó a través de la comparación dentro del sujeto (prueba t pareada). La exposición del vehículo ("vehículo") no altera la respuesta de evitación de estos animales entrenados. La FIGURA 13 muestra que el compuesto 65-10 reduce significativamente el número de respuestas de evitación a 5 y 10 mg/kg ($p = 0,0145$ y $p = 0,00011$; $n = 8$ por grupo).

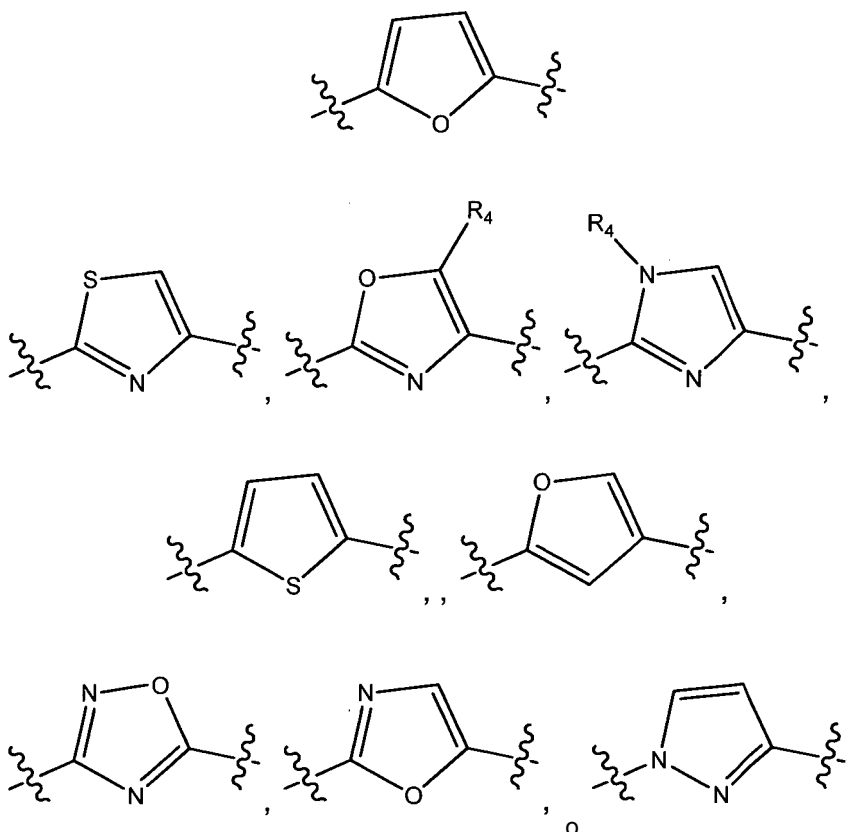
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, o un compuesto de estructura (I) isotópicamente marcado donde:

10 A es:



R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, aralquilo C₁₋₆, arilo, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mCH_3$ o $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$;

R₂ es (i) arilo sustituido o no sustituido o (ii) heterociclilo sustituido o no sustituido;

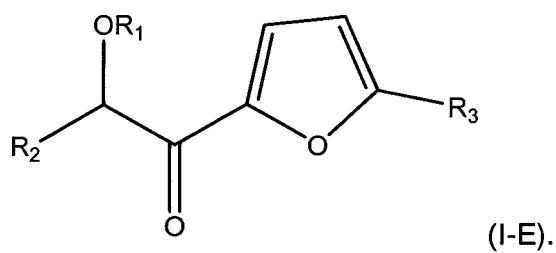
R₃ es arilo sustituido o no sustituido;

R₄ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

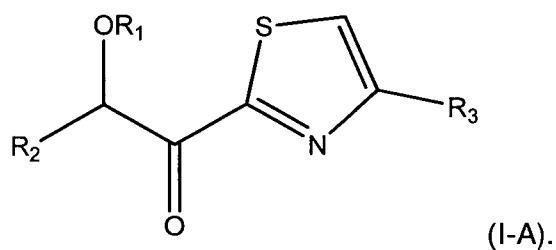
n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto tiene la siguiente estructura (I-E):

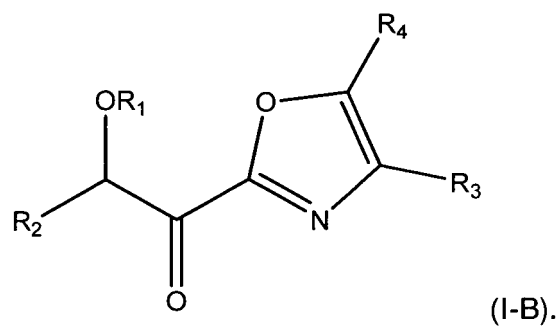


3. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto tiene la siguiente estructura (I-A):



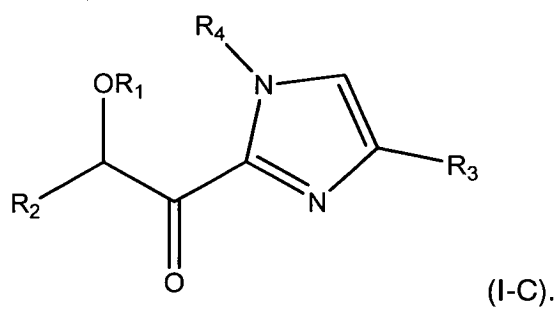
5

4. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto tiene la siguiente estructura (I-B):

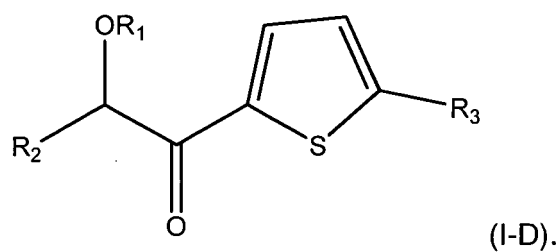


10

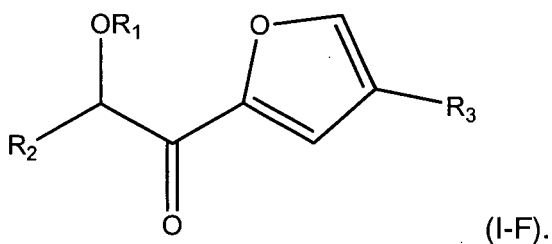
5. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto tiene la siguiente estructura (I-C):



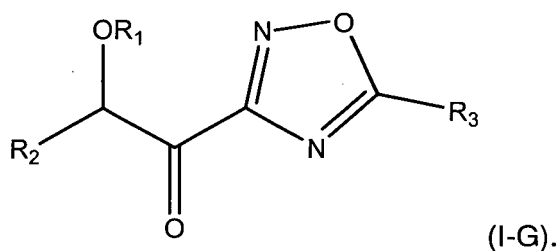
15 6. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto tiene la siguiente estructura (I-D):



7. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto tiene la siguiente estructura (I-F):

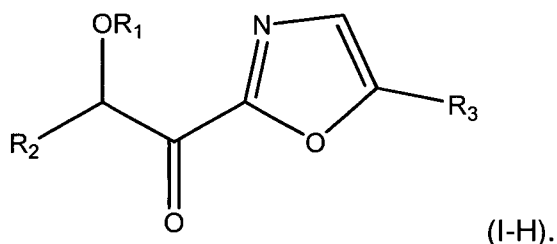


5 8. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto tiene la siguiente estructura (I-G):

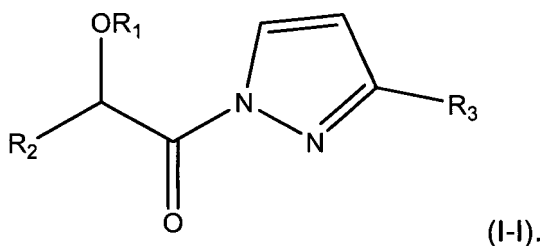


9. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto tiene la siguiente estructura (I-H):

10



10. Un compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto tiene la siguiente estructura (I-I):



15

11. El compuesto de la reivindicación 1, 4 o 5 donde R₄ es hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 1, 4 o 5 donde R₄ es alquilo C₁₋₆.

20

13. El compuesto de la reivindicación 12 donde R₄ es metilo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 donde R₁ es alquilo C₁₋₆.

25

15. El compuesto de la reivindicación 14 donde R₁ es metilo.

16. El compuesto de la reivindicación 14 donde R₁ es etilo.

17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 donde R₃ es fenilo sustituido o no sustituido.

30

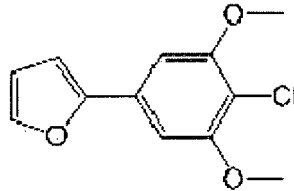
18. El compuesto de la reivindicación 17 donde R₃ es fenilo sustituido.

19. El compuesto de la reivindicación 18 donde R₃ es 4-bromo-3,5-dimetoxifenilo.
20. El compuesto de la reivindicación 18 donde R₃ es 4-cloro-3,5-dimetoxifenilo.
- 5 21. El compuesto de la reivindicación 18 donde R₃ es 3,4,5-trimetoxifenilo.
22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 donde R₂ es arilo sustituido o no sustituido.
- 10 23. El compuesto de la reivindicación 22 donde R₂ es fenilo sustituido o no sustituido.
24. El compuesto de la reivindicación 23 donde R₂ es fenilo sustituido.
25. El compuesto de la reivindicación 24 donde R₂ es fenilo sustituido con alcoxi C₁₋₆.
- 15 26. El compuesto de la reivindicación 24 donde R₂ es fenilo sustituido con heterociclilo sustituido o no sustituido.
27. El compuesto de la reivindicación 26 donde R₂ es fenilo sustituido con heterociclilo sustituido.
- 20 28. El compuesto de la reivindicación 27 donde R₂ es 4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo.
29. El compuesto de la reivindicación 27 donde R₂ es 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilo.
30. El compuesto de la reivindicación 26 donde R₂ es fenilo sustituido con heterociclilo no sustituido.
- 25 31. El compuesto de la reivindicación 30 donde R₂ es 4-morfolinofenilo.
32. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21 donde R₂ es heterociclilo sustituido o no sustituido.
- 30 33. El compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto es:
1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona;
2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1-(5-(3,4,5-trimetoxifenil)furan-2-il)etanona;
1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona;
1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona;
35 1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona;
1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona; o
1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-(4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona.
34. El compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto es: 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-
- 40 (4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona.
35. El compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto es: 1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-
- (4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)etanona.
- 45 36. El compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto es: 1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-metoxi-2-
- (4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona.
37. El compuesto de la reivindicación 1 donde el compuesto es: 1-(5-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)furan-2-il)-2-etoxi-2-
- (4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)etanona.
- 50 38. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-37 y un
vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
39. El compuesto de al menos una de las reivindicaciones 1 a 37 o la composición farmacéutica de la reivindicación
- 55 34, una cantidad eficaz de los mismos, para su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos en un animal de
sangre caliente.
40. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 39 donde el trastorno
neurológico se selecciona del grupo que consiste en trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos del
- 60 movimiento y/o trastornos neurológicos tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington,
enfermedad de Alzheimer, encefalitis, fobias, epilepsia, afasia, parálisis de Bell, parálisis cerebral, trastornos del
sueño, dolor, síndrome de Tourette, esquizofrenia, trastornos delirantes, trastornos bipolares, trastornos de estrés
postraumático, psicosis inducida por drogas, trastornos de pánico, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de
- 65 epilepsia, insomnios y esclerosis múltiple.

41. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 40 donde el trastorno neurológico es esquizofrenia.

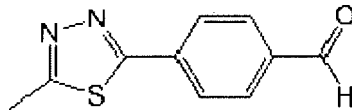
42. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 40 donde el trastorno 5 neurológico es un trastorno de estrés postraumático.

43. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



10

44. Un compuesto que tiene la siguiente estructura:



15

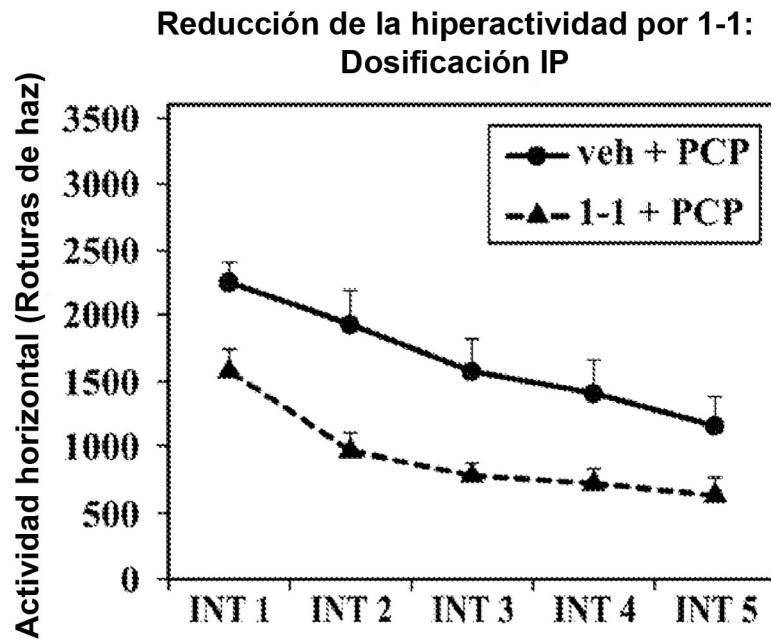


FIG. 1

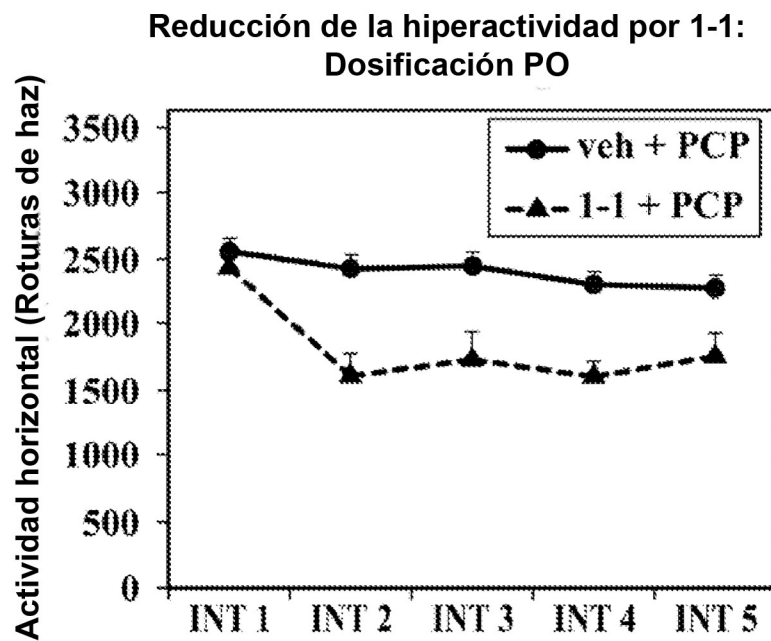


FIG. 2

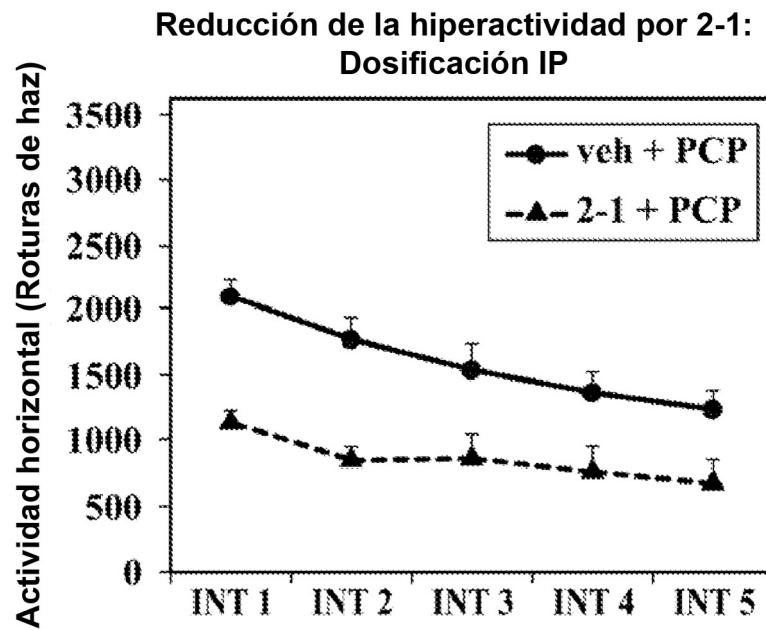


FIG. 3

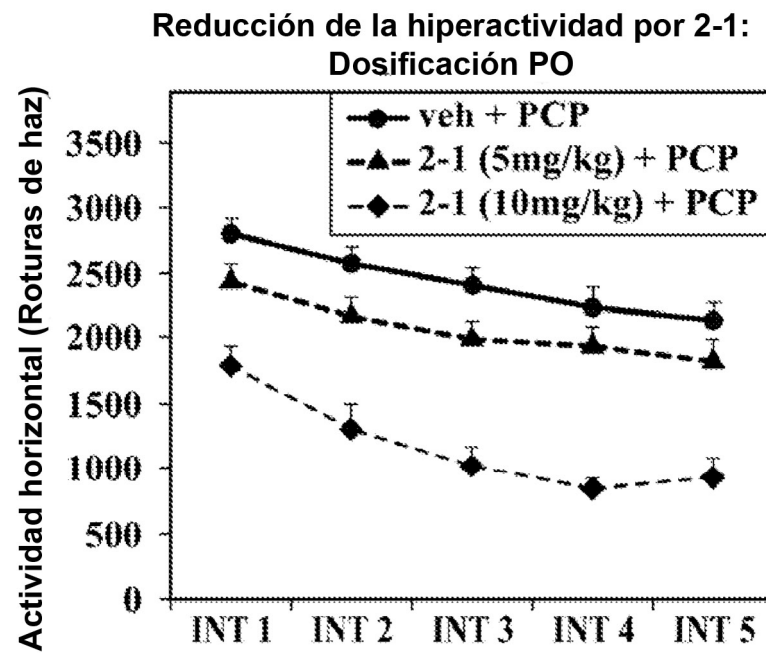


FIG. 4

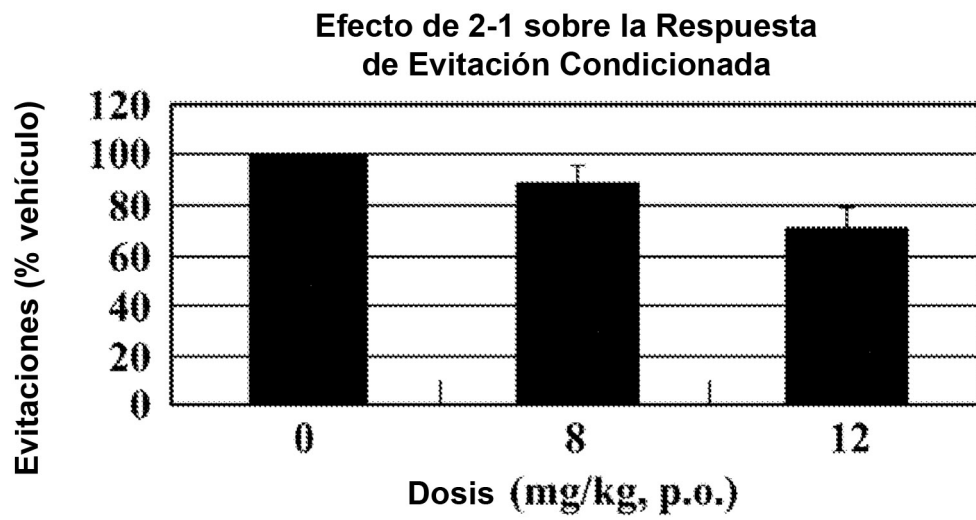


FIG. 5

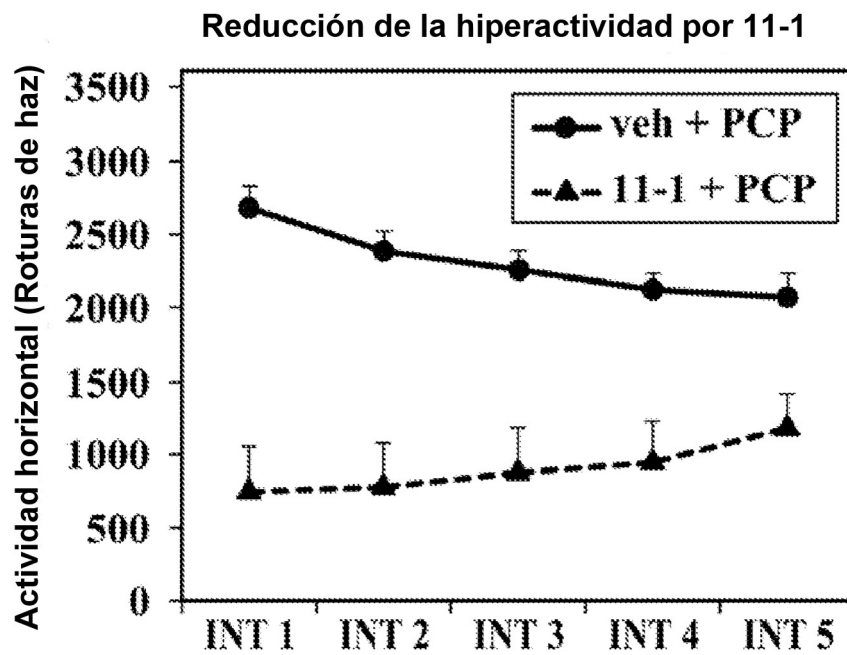


FIG. 6

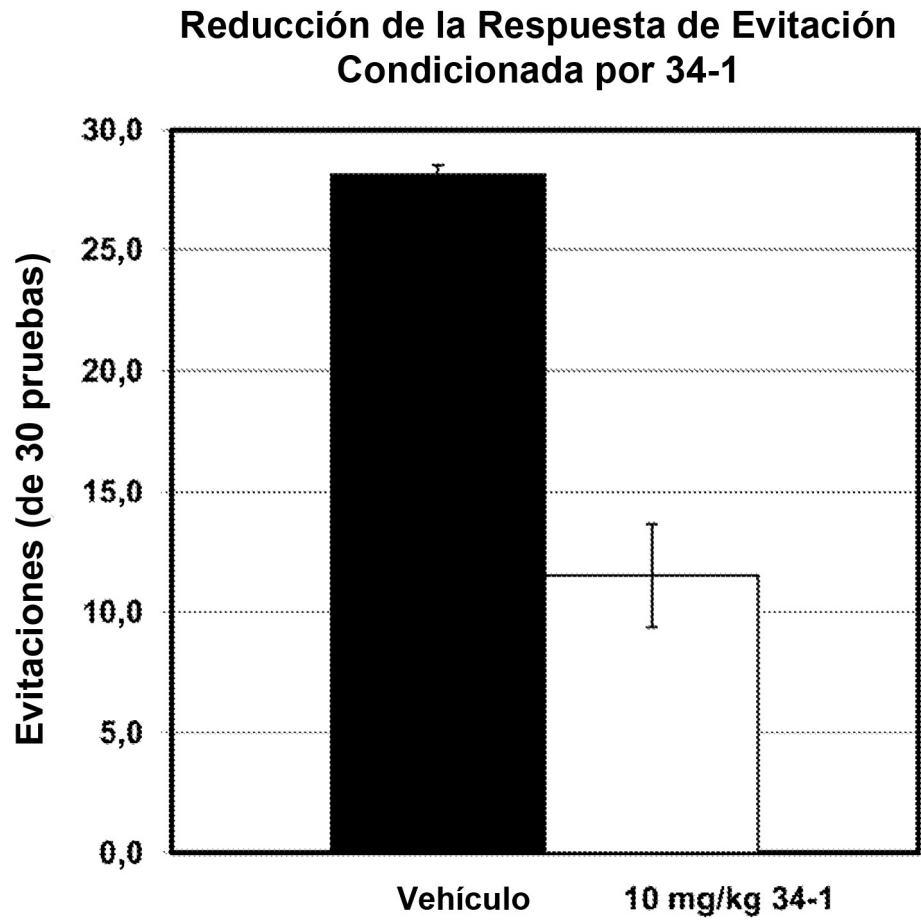


FIG. 7

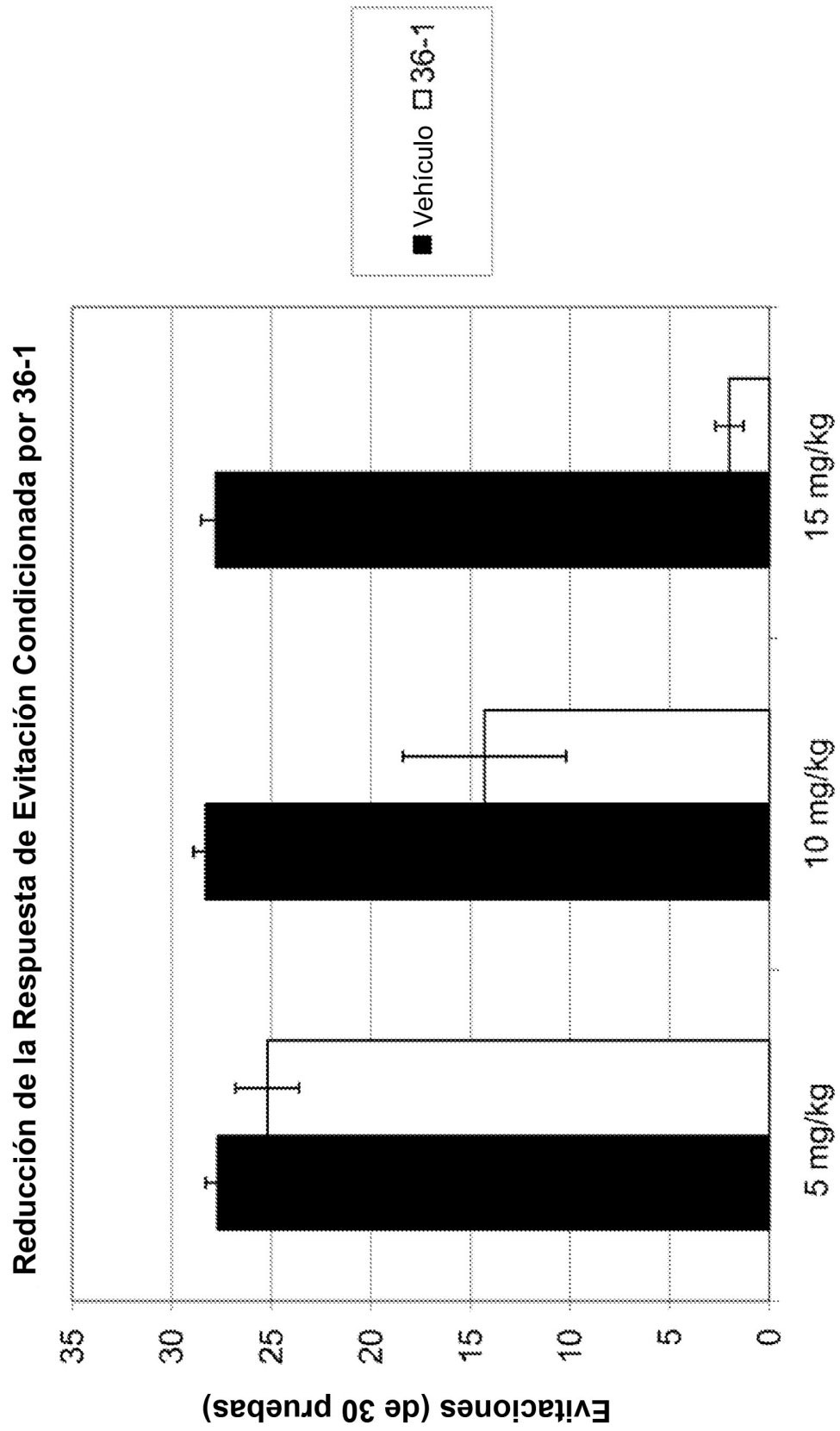


FIG. 8

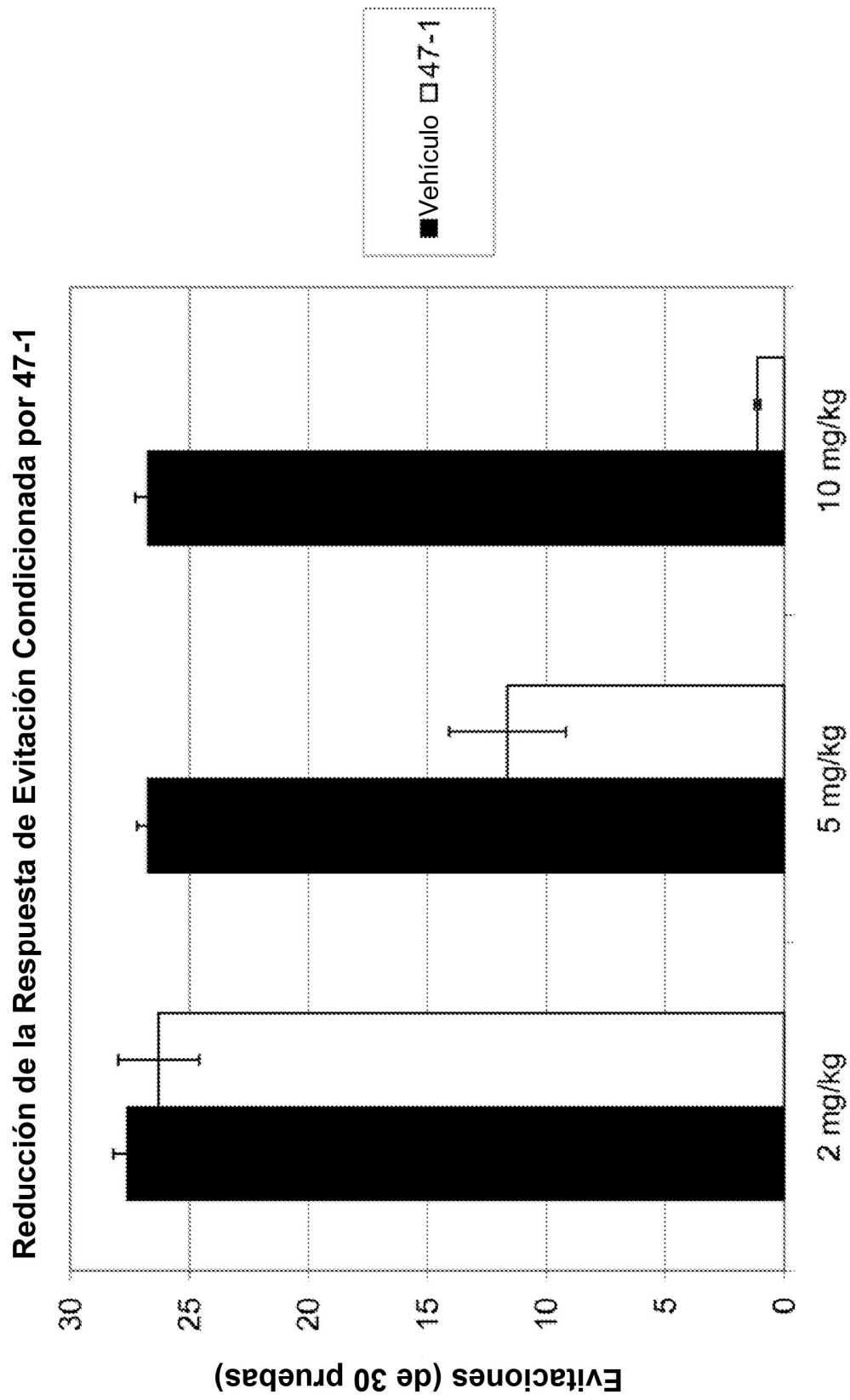


FIG. 9

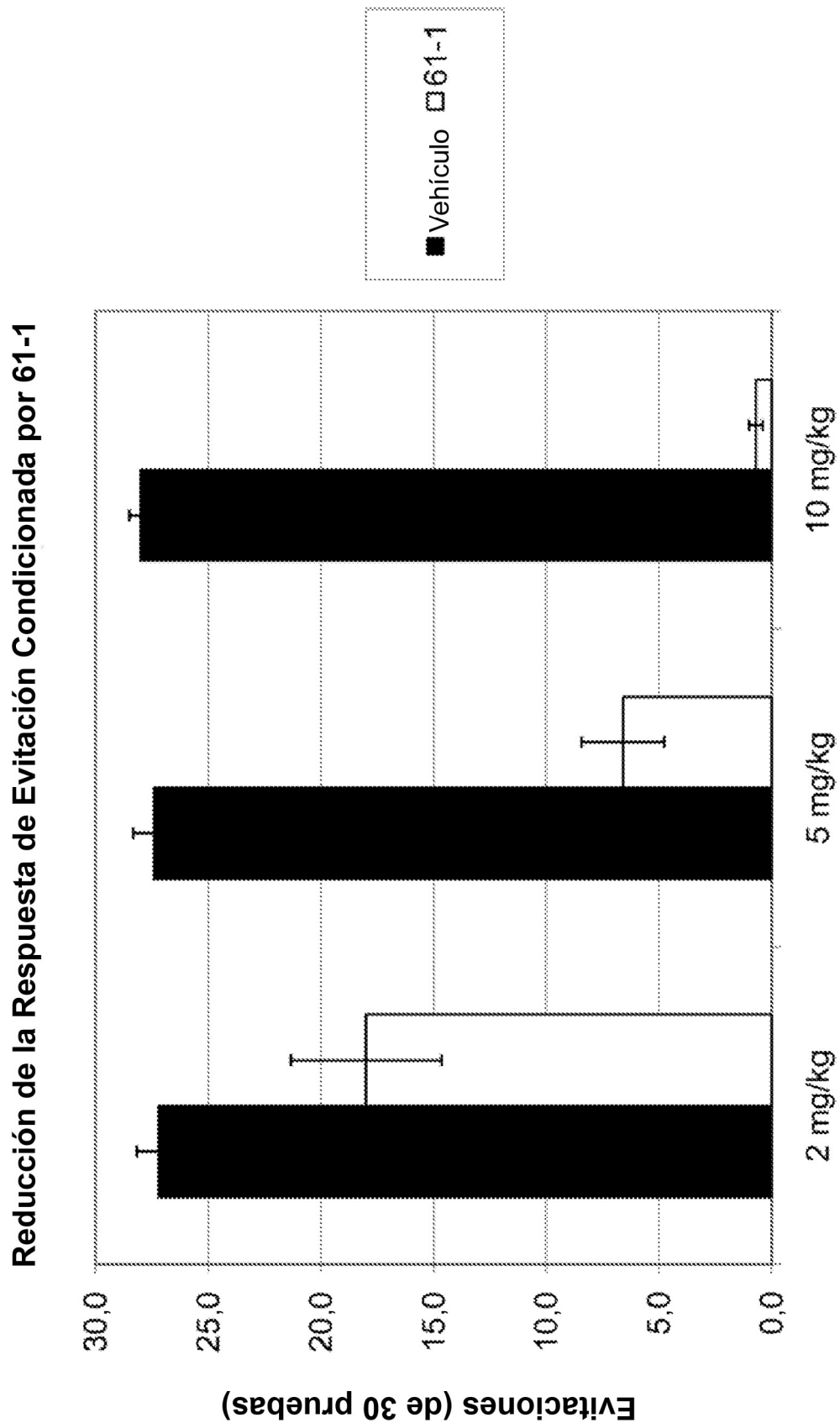


FIG. 10

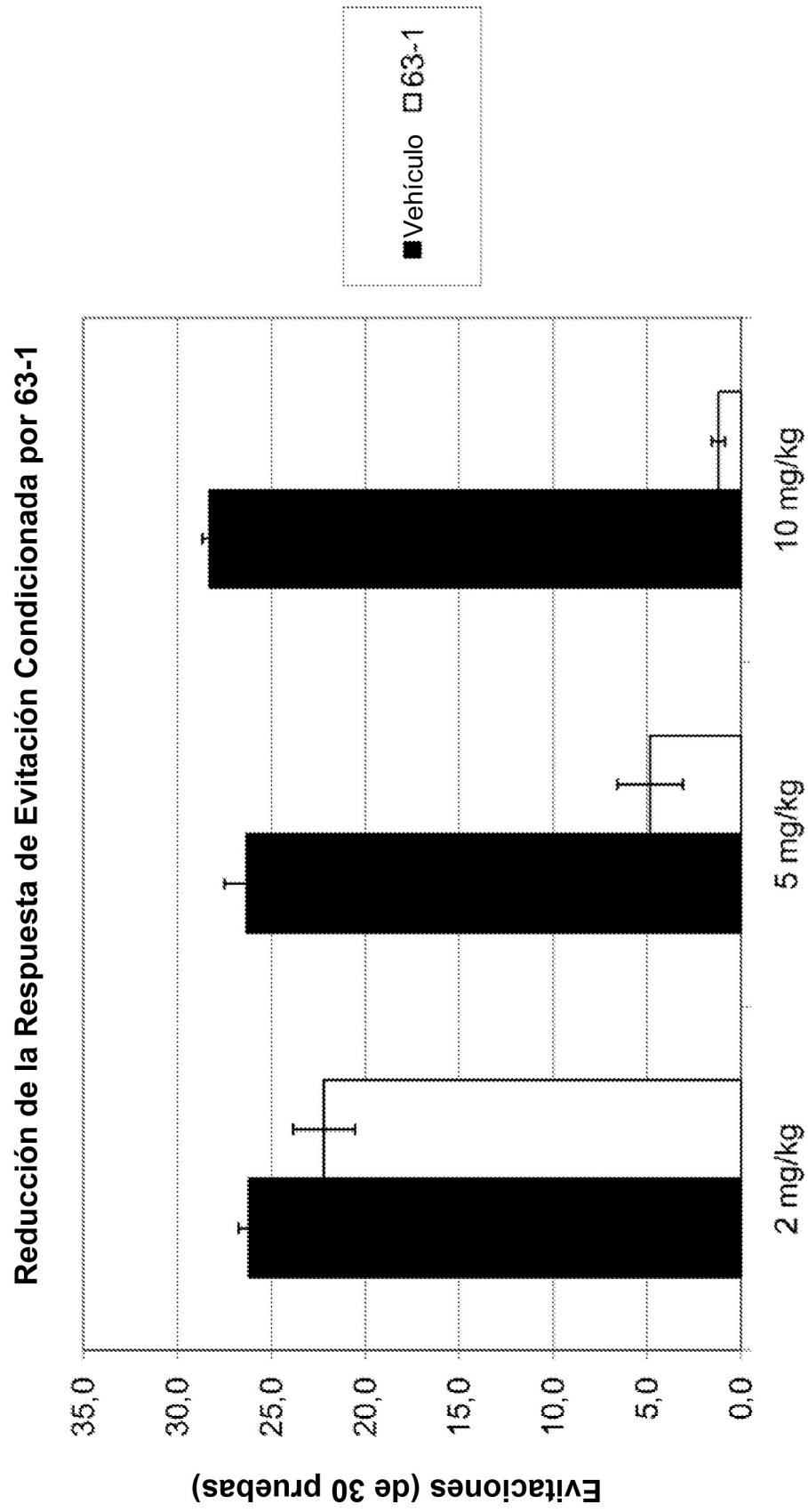


FIG. 11

Reducción de la Respuesta de Evitación Condicionada por 49-1

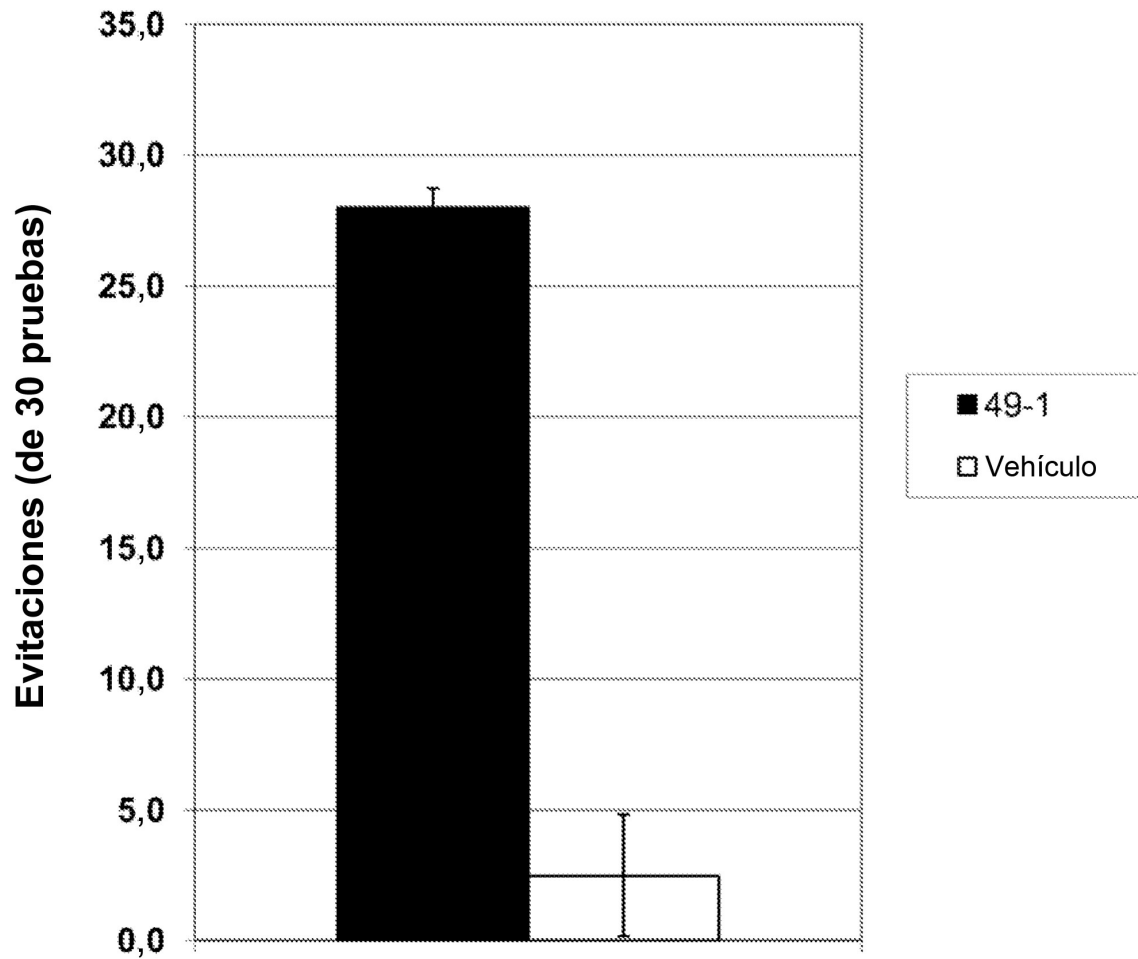


FIG. 12

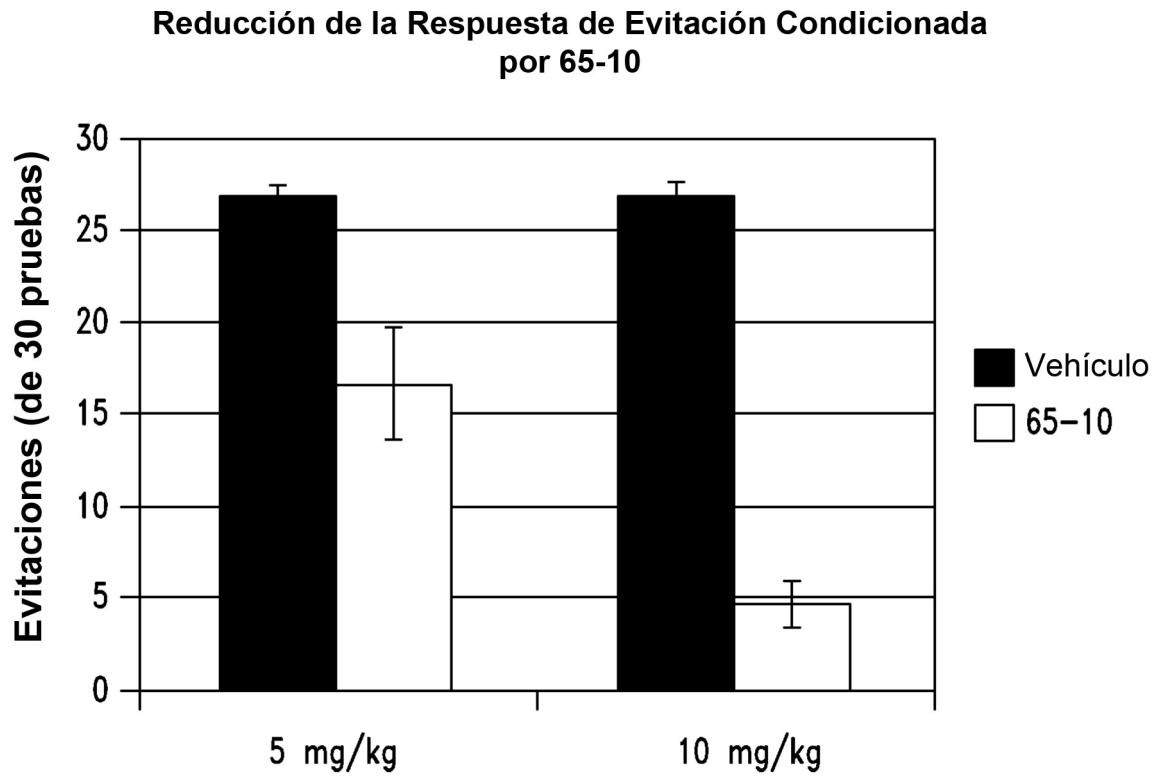


FIG. 13