

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 805**

51 Int. Cl.:  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**A61K 31/42** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08760925 .1**  
96 Fecha de presentación: **12.06.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2170873**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE ISOXAZOL-IMIDAZOL.**

30 Prioridad:  
**22.06.2007 EP 07110846**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.12.2011**

73 Titular/es:  
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**  
**GRENZACHERSTRASSE, 124**  
**4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:  
**BUETTELMANN, Bernd;**  
**JAKOB-ROETNE, Roland;**  
**KNUST, Henner y**  
**THOMAS, Andrew**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 369 805 T3

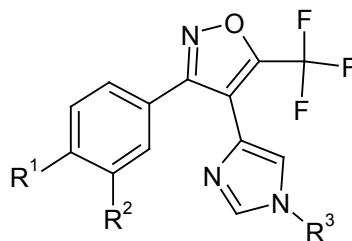
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de isoxazol-imidazol

La presente invención se refiere a derivados de isoxazol-imidazol que poseen una afinidad y selectividad para el sitio de unión del receptor GABA A  $\alpha 5$ , con su elaboración, composiciones farmacéuticas que las contienen y su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención son útiles como potenciadores cognitivos o para el tratamiento de trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer

En particular la presente invención se refiere a derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de fórmula I



I

en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se ha descrito en la reivindicación 1.

Los receptores para el principal neurotransmisor inhibitor, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), están divididos en dos clases principales: (1) receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de los canales iónicos activados por ligando y (2) receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores unidos a la proteína G. El complejo receptor GABA A que es un polímero de proteína heteropentamérico unido a membrana está compuesto principalmente de las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

En la actualidad se han podido clonar y secuenciar un total de 21 subunidades del receptor GABA A. Son necesarias tres tipos de subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) para la construcción de receptores GABA A recombinantes que mimetizan más exactamente las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos obtenidos a partir de las células cerebrales de mamíferos. Existe una fuerte evidencia de que los sitios de unión de la benzodiazepina se sitúa entre las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$ . Entre los receptores GABA A recombinantes, el  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  mimetiza muchos efectos de los subtipos clásicos BzR de tipo-I, mientras que los canales iónicos  $\alpha 2\beta 2\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 2\gamma 2$  y  $\alpha 5\beta 2\gamma 2$  se denominan BzR de tipo-II.

McNamara y Skelton describen en *Psychobiology*, 21:101-108 que el agonista inverso  $\beta$ -CCM del receptor de la benzodiazepina potencia el aprendizaje espacial en el laberinto acuático de Morris. No obstante, el  $\beta$ -CCM y otros agonistas inversos convencionales del receptor de benzodiazepina son proconvulsivos o convulsivos lo que impide su uso como agentes potenciadores de la cognición en humanos. Además, estos compuestos no son selectivos entre las subunidades del receptor GABA A, mientras que puede usarse un agonista inverso total o parcial del receptor GABA A  $\alpha 5$  que está relativamente libre de actividad en los sitios de unión del receptor GABA A  $\alpha 1$  y/o  $\alpha 2$  y/o  $\alpha 3$  para proporcionar un medicamento que es útil para potenciar la cognición sin que presente una actividad proconvulsiva o con actividad reducida. También es posible utilizar agonistas inversos de GABA A  $\alpha 5$  que no están libres de actividad en los sitios de unión del receptor GABA A  $\alpha 1$  y/o  $\alpha 2$  y/o  $\alpha 3$  pero que son funcionalmente selectivos para las subunidades que contienen  $\alpha 5$ . No obstante, son preferibles los agonistas inversos que son selectivos para las subunidades GABA A  $\alpha 5$  y están relativamente libres de actividad en los sitios de unión del receptor GABA A  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ .

Los documentos WO 2007/074078, WO 2007/074089 y WO 2007/082806 describen compuestos con actividad en el receptor GABA A  $\alpha 5$ .

Son objetos de la presente invención compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente, medicamentos que los contienen y su elaboración así como el uso de los compuestos mencionados anteriormente en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos de la clase referida anteriormente o en la fabricación de los correspondientes medicamentos.

La indicación más preferida de acuerdo con la presente invención es la enfermedad de Alzheimer.

Las siguientes definiciones de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican independientemente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" denota un grupo saturado de cadena recta o ramificada que contiene entre 1 y 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo

y similares. Los grupos alquilo preferidos son los grupos con 1 a 4 átomos de carbono.

El término "halo alquilo-C<sub>1-7</sub>", "haloalquilo-C<sub>1-7</sub>" o "alquilo-C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con halo" denota un grupo alquilo-C<sub>1-7</sub> tal como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor o cloro, más preferiblemente flúor. Ejemplos de haloalquilo-C<sub>1-7</sub> incluye pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o n-hexilo sustituido por uno o más átomos de Cl, F, Br o I, en particular uno, dos o tres átomos de flúor o cloro, así como aquellos grupos ilustrados específicamente por los ejemplos descritos más adelante. Entre los grupos haloalquilo-C<sub>1-7</sub> preferidos están difluoro- o trifluoro-metilo o -etilo.

El término "hidroxi-alquilo-C<sub>1-7</sub>", "hidroxialquilo-C<sub>1-7</sub>" o "alquilo-C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con hidroxilo" denota un grupo alquilo-C<sub>1-7</sub> tal como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un grupo hidroxilo. Ejemplos de hidroxi-alquilo-C<sub>1-7</sub> incluye pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o n-hexilo sustituido por uno o más grupos hidroxilo, en particular con uno, dos o tres grupos hidroxilo, preferiblemente con un grupo hidroxilo, así como aquellos grupos ilustrados específicamente por los ejemplos descritos más adelante.

El término "ciano-alquilo-C<sub>1-7</sub>", "cianoalquilo-C<sub>1-7</sub>" o "alquilo-C<sub>1-7</sub> opcionalmente sustituido con ciano" denota un grupo alquilo-C<sub>1-7</sub> tal como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo está sustituido por un grupo ciano. Ejemplos de hidroxi-alquilo-C<sub>1-7</sub> incluye pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o n-hexilo sustituido por uno o más grupos ciano, preferiblemente por uno, dos o tres, y más preferiblemente por un grupo ciano, así como aquellos grupos ilustrados específicamente por los ejemplos descritos más adelante.

El término "alcoxi" denota un grupo -O-R' en el que R' es alquilo tal como se ha definido antes.

El término "halo" o "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "haloalcoxi-C<sub>1-7</sub>" o "halo-alcoxi-C<sub>1-7</sub>" denota un alcoxi-C<sub>1-7</sub> grupo tal como se ha definido antes en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi está sustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente flúor o cloro, más preferiblemente flúor. Ejemplos de halo-alcoxi-C<sub>1-7</sub> incluye pero no se limita a metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o n-hexilo sustituido por uno o más átomos de Cl, F, Br o I, en particular uno, dos o tres átomos de flúor o cloro, así como aquellos grupos ilustrados específicamente por los ejemplos descritos más adelante. Entre los grupos halo-alcoxi-C<sub>1-7</sub> preferidos están difluoro- o trifluoro-metoxi o -etoxi sustituidos tal como se ha descrito antes, preferiblemente -OCF<sub>3</sub>.

El término "aromático" indica la presencia de un sexteto de electrones en un anillo, según la regla de Hückel.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico saturado monovalente de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, preferiblemente 3 a 6 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. Aún más preferido es ciclopropilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo saturado monovalente de 3 a 7 miembros en el anillo que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O o S. Son preferidos uno o dos heteroátomos en el anillo. Son preferidos los anillos de heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, son aún más preferidos los anillos de heterocicloalquilo de 6 miembros, que contiene cada uno, uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O o S. Ejemplos para porciones heterocicloalquilo son tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, o piperazinilo. Las porciones de heterocicloalquilo preferidas son tetrahidropirran-4-ilo, morfolinilo, y tiomorfolinilo. El heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito aquí. Como ejemplo, se puede mencionar 1,1-dióxido de tiomorfolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático monovalente de 5 o 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O, o S, siendo el restante átomo del anillo un átomo de C. Preferiblemente, el anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros contiene uno o dos heteroátomos en el anillo. Es preferible el heteroarilo de 6 miembros. Ejemplos de porciones heteroarilo incluye pero no se limita a piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo.

El término "oxo" cuando se refiere a sustituyentes sobre el heterocicloalquilo indica que un átomo de oxígeno está unido al anillo de heterocicloalquilo. Por lo tanto, el "oxo" puede también sustituir dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono, o puede simplemente unirse a un azufre, por lo que el azufre existe en su forma oxidada, es decir, portando uno o dos oxígenos.

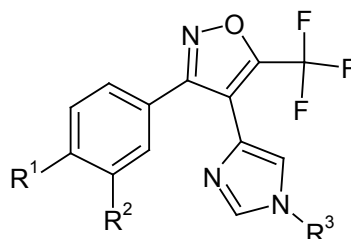
Cuando se indica el número de sustituyentes, el término "uno o más" indica desde un sustituyente hasta el número más alto posible de sustituciones, es decir, la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución de todos los hidrógenos por sustituyentes. Por lo tanto, son preferibles uno, dos o tres sustituyentes. Son aún más preferibles uno o dos sustituyentes o un sustituyente.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" abarca sales con

ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

- 5 En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud está basada en el sistema computerizado AUTONOM™ v.4,0, del Beilstein Institute para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC.

En detalle, la presente invención está relacionada con compuestos de la fórmula general (I)



I

10 en la que

$R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o haloalcoxi- $C_{1-7}$ ;

$R^3$  es fenilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, que está opcionalmente sustituido por uno o más

- 15 halógeno,  
alquilo- $C_{1-7}$ , opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano,  
alcoxi- $C_{1-7}$ ,  
-S(O)<sub>m</sub>-alquilo- $C_{1-7}$ , en el que m es 0, 1 o 2,  
20 ciano,  
nitro,  
-C(O)R<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es  
alquilo- $C_{1-7}$ ,  
alcoxi- $C_{1-7}$ ,  
hidroxilo,  
25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo- $C_{3-7}$ ,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), opcionalmente sustituido por alquilo- $C_{1-4}$ , halo,  
hidroxilo, u oxo,  
-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo- $C_{3-7}$ ,  
30 -NC(O)alquilo- $C_{1-7}$ ,  
-NC(O)O-alquilo- $C_{1-7}$ ,  
-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en el que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente  
hidrógeno,  
alquilo- $C_{1-7}$ ,  
35 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), opcionalmente sustituido por alquilo- $C_{1-4}$ , halo,  
hidroxilo, u oxo,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(heteroarilo de 5 o 6 miembros) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido por halo,  
alquilo- $C_{1-4}$ , haloalquilo- $C_{1-7}$ , alcoxi- $C_{1-7}$ , ciano o nitro,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo- $C_{3-7}$ ,  
40 haloalquilo- $C_{1-7}$ ,  
alquinilo- $C_{1-7}$ ,  
o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros,  
opcionalmente sustituido que contiene un heteroátomo adicional en el anillo seleccionado de  
entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que el heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros está  
opcionalmente sustituido por uno o más alquilo- $C_{1-4}$ , halo, hidroxilo, u oxo;
- 45 n es 0, 1, 2, 3 o 4;  
p es 0, 1, 2, 3 o 4;  
q es 0, 1, 2, 3 o 4;  
r es 0, 1, 2, 3 o 4;  
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 Los compuestos de fórmula I pueden contener átomos de carbono asimétricos. De acuerdo con esto, la presente invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula I, incluyendo cada uno de los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, es decir, sus isómeros ópticos individuales y mezclas de los mismos.

55 Las variables p y q son preferiblemente 0 o 1, la p más preferible es 0 y q es 1 o 0.

Los términos  $-(\text{CH}_2)_n\text{-cicloalquilo-C}_{3-7}$  y  $-(\text{CH}_2)_q\text{-cicloalquilo-C}_{3-7}$  indica que una porción cicloalquilo- $\text{C}_{3-7}$  está unida mediante un enlazante  $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$  o  $-(\text{CH}_2)_q\text{-}$ , en el que  $n$  y  $q$  son 0, 1, 2, 3, o 4.

Los términos  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros)}$  y  $-(\text{CH}_2)_p\text{-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros)}$  indican que un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros en el anillo está unido mediante un enlazante  $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$  o  $-(\text{CH}_2)_p\text{-}$ , en el que  $n$  y  $p$  son 0, 1, 2, 3, o 4. En el caso de que  $-(\text{CH}_2)_n\text{-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros)}$  y  $-(\text{CH}_2)_p\text{-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros)}$  estén indicados como opcionalmente sustituidos por alquilo- $\text{C}_{1-4}$ , halo, hidroxilo, u oxo, indica que los sustituyentes opcionales están unidos al anillo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros. El número de sustituyentes opcionales es uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos.

El término  $-(\text{CH}_2)_p\text{-(heteroarilo de 5 o 6 miembros)}$  significa que una porción heteroarilo de 5 o 6 miembros está unido mediante un enlazante  $-(\text{CH}_2)_p\text{-}$ , en el que  $p$  es 0, 1, 2, 3 o 4. En el caso de que  $-(\text{CH}_2)_p\text{-(heteroarilo de 5 o 6 miembros)}$  esté indicado como opcionalmente sustituido por halo, alquilo- $\text{C}_{1-4}$ , haloalquilo- $\text{C}_{1-7}$ , alcoxi- $\text{C}_{1-7}$ , ciano o nitro, indica que los sustituyentes opcionales están unidos al anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros. El número de sustituyentes opcionales es uno, dos o tres, preferiblemente uno o dos.

En todas las realizaciones, el punto de unión de los heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros es preferiblemente un átomo de carbono para  $p$  o  $n$  cuando son 0, y un átomo de carbono o nitrógeno para  $p$  o  $n$  cuando son  $> 0$ , es decir,  $p$  o  $n$  cuando son 1, 2, 3, o 4.

En ciertas realizaciones,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se han descrito anteriormente, es decir cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o haloalcoxi- $\text{C}_{1-7}$ .

En otras realizaciones,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o  $\text{OCF}_3$ . En realizaciones preferidas,  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son hidrógeno o halógeno. En otras realizaciones,  $\text{R}^1$  es hidrógeno, flúor o cloro, y  $\text{R}^2$  es hidrógeno o flúor.

$\text{R}^3$  es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido como se ha descrito aquí. Preferiblemente,  $\text{R}^3$  es fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o pirazinilo, por ejemplo fenilo, piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, o pirazin-2-ilo, todos ellos opcionalmente sustituidos como se ha descrito aquí.

El anillo aromático de  $\text{R}^3$  está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes, son preferibles uno, dos o tres sustituyentes opcionales, son más preferibles uno o dos sustituyentes opcionales o un sustituyente opcional. En los casos de un sustituyente opcional sobre el fenilo o heteroarilo de 6 miembros, es preferible la sustitución en la posición para.

En ciertas realizaciones, los sustituyentes opcionales para el anillo aromático de  $\text{R}^3$  son como se han descrito anteriormente. Los sustituyentes opcionales preferibles son

- halógeno,
- alquilo- $\text{C}_{1-7}$ , opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano,
- alcoxi- $\text{C}_{1-7}$ ,
- ciano,
- nitro,
- $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ , en el que  $\text{R}^a$  es
  - alquilo- $\text{C}_{1-7}$ ,
  - alcoxi- $\text{C}_{1-7}$ ,
  - hidroxilo,
- $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ , en el que  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  son independientemente
  - hidrógeno,
  - heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido por alquilo- $\text{C}_{1-4}$ , halo, hidroxilo, u oxo,
  - $-(\text{CH}_2)_q\text{-cicloalquilo-C}_{3-7}$ , en el que  $q$  es 0, 1, 2, 3 o 4, preferiblemente 0 o 1,
  - haloalquilo- $\text{C}_{1-7}$ ,
  - o  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que el heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo- $\text{C}_{1-4}$ , halo, hidroxilo, u oxo.

Como ejemplo para un residuo heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, se puede mencionar tetrahidropirán-4-ilo.

Como ejemplo para un heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros construido a partir de  $\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  incluyendo el nitrógeno al que está unido, se puede mencionar morfolinilo, tiomorfolinilo, y 1,1-dióxido de tiomorfolinilo.

Los ejemplos preferidos con  $\text{R}^3$  siendo fenilo opcionalmente sustituido son

- 3-fenil-4-(1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol,
- 4-[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol,
- 1-{4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imi-dazol-1-il]-fenil}-etanona,

3-fenil-5-trifluorometil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-isoxazol,  
 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-benzocitrilo,  
 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-benzoato de metilo,  
 4-[1-(4-nitro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol,  
 5 3-fenil-4-(1-*p*-tolil-1*H*-imidazol-4-il)-5-trifluoro-metil-isoxazol,  
 4-[1-(4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol,  
*N*-ciclopropilmetil-4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-<sup>o</sup>,  
 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida,  
*N*-ciclopropil-4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,  
 10 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,  
 morfolin-4-il-{4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-metanona,  
 {4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-fenil}-tiomorfolin-4-il-metanona,  
 1-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,  
 3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4-[1-(4-trifluoro-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-isoxazol,  
 15 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzocitrilo,  
 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo,  
 ácido 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico,  
 2-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-propan-2-ol,  
 3-(4-fluoro-fenil)-4-[1-(4-nitro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-isoxazol,  
 20 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,  
*N*-ciclopropilmetil-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,  
 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida,  
*N*-ciclopropil-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,  
 (1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-  
 25 metanona,  
 1-(4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,  
 3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-4-[1-(4-trifluoro-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-isoxazol,  
 4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzocitrilo, o  
 3-(4-cloro-fenil)-4-[1-(4-nitro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-isoxazol.  
 Los ejemplos preferidos con R<sup>3</sup> siendo piridinilo opcionalmente sustituido son  
 2-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-5-trifluorometil-piridina,  
 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-nicotinato de metilo,  
*N*-ciclopropilmetil-6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinamida,  
 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida,  
 35 *N*-ciclopropil-6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinamida,  
 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,  
 morfolin-4-il-{6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridin-3-il}-metanona,  
 {6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,  
 1-(6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-etanona,  
 40 6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinonitrilo,  
*N*-ciclopropilmetil-6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinamida,  
 6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida,  
*N*-ciclopropil-6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinamida,  
 6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,  
 45 (1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-(6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-  
 metanona,  
 2-(6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-propan-2-ol,  
 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-*N*-ciclopropilmetil-nicotinamida,  
 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida,  
 50 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-*N*-ciclopropil-nicotinamida,  
 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,  
 (6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfo-lin-4-il)-  
 metanona, o  
*N*-ciclopropil-6-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinamida.

Un ejemplo preferido con R<sup>3</sup> siendo pirazinilo opcionalmente sustituido es

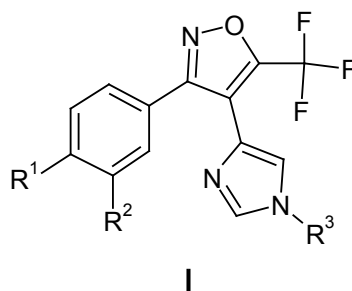
ciclopropilamida del ácido 5-[4-(3-fenil-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirazina-2-carboxílico.

Un ejemplo preferido en el que R<sup>3</sup> es un pirimidinilo opcionalmente sustituido es

2-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-pirimidina.

En cierta realización de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula I

65

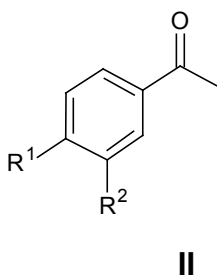


en los que

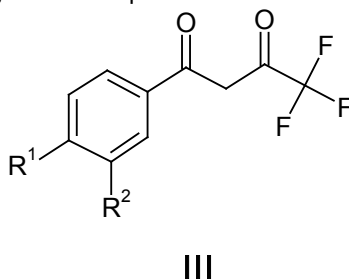
- 5  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, o halógeno;  
 $R^3$  es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, alquilo- $C_{1-7}$ , opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano, alcoxio- $C_{1-7}$ , ciano, nitro,
- 10  $-C(O)R^a$ , en el que  $R^a$  es alquilo- $C_{1-7}$ , alcoxio- $C_{1-7}$ , hidroxilo,
- 15  $-C(O)NR^bR^c$ , en el que  $R^b$  y  $R^c$  son independientemente hidrógeno,  $-(CH_2)_p-$  (heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), opcionalmente sustituido por alquilo- $C_{1-4}$ , halo, hidroxilo, u oxo,
- 20  $-(CH_2)_q-$  cicloalquilo- $C_{3-7}$ , haloalquilo- $C_{1-7}$ ,  
 o  $R^b$  y  $R^c$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que el heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo- $C_{1-4}$ , halo, hidroxilo, u oxo;
- 25  $p$  es 0;  
 $q$  es 0, o 1;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse mediante un proceso que comprende los pasos de:

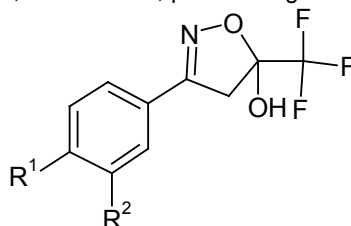
a) reaccionar un compuesto de fórmula II:



35 con trifluoroacetato de etilo en un solvente adecuado, como éter de terc-butilmetilo, en presencia de una base, como metóxido sódico, para dar lugar a un compuesto de fórmula III:

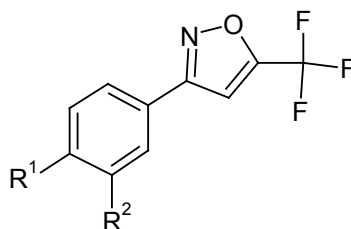


b) reaccionar el compuesto de fórmula III con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base adecuada, como hidróxido sódico, en un solvente adecuado, como etanol, para dar lugar a un compuesto de fórmula IV:



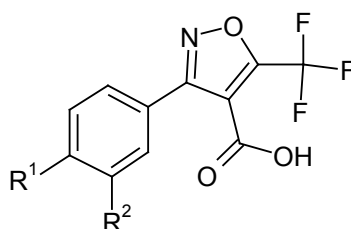
IV

5 c) reaccionar el compuesto de fórmula IV con ácido trifluoroacético para dar lugar a un compuesto de fórmula V:



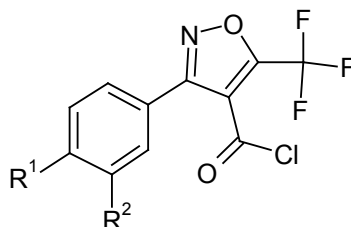
V

10 d) reaccionar el compuesto de fórmula V con a base, como BuLi y 2,2,6,6-tetrametilpiperidina en un solvente adecuado como THF seguido de dióxido de carbono, para dar lugar a un compuesto de fórmula VI:



VI

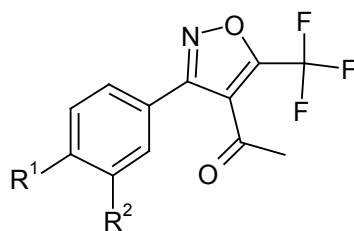
15 e) reaccionar el compuesto de fórmula VI con cloruro de tionilo en un solvente adecuado como tolueno en presencia de una cantidad catalítica de DMF a temperatura elevada, por ejemplo 80 °C, para dar lugar a un compuesto de fórmula VII:



VII

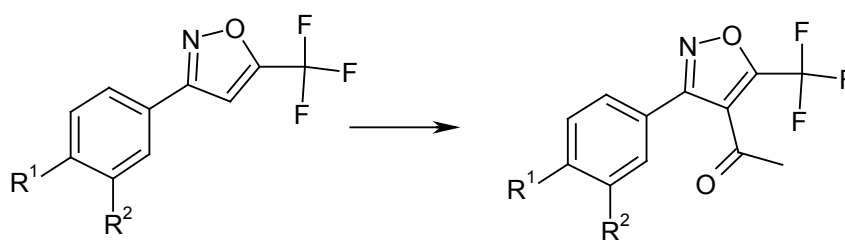
20 f) reaccionar el compuesto de fórmula VII con malonato de bis(trimetilsililo) en presencia de cloruro de magnesio en un solvente adecuado, como acetonitrilo, en presencia de una base como trietilamina, seguido de calor en presencia de un ácido como HCl, para dar lugar a un compuesto de fórmula VIII:





VIII

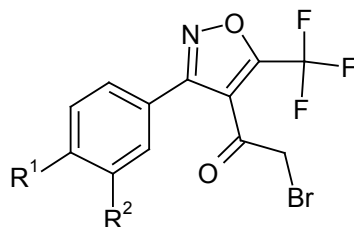
- 5 g) o alternativamente, reaccionar el compuesto de fórmula V con BuLi en un solvente adecuado, como dimetoxietano a temperatura reducida (-35 a -78 °C) seguido de la adición de una suspensión de cianuro de cobre(I) y cloruro de litio en un solvente adecuado, como THF, seguido de la adición de cloruro de acetilo, para dar lugar a un compuesto de fórmula VIII:



V

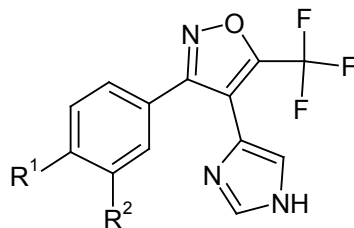
VIII

- 10 h) reaccionar el compuesto de fórmula VIII con bromo en ácido acético en un solvente adecuado, como cloroformo, a temperatura elevada, como 50 °C, para dar lugar a un compuesto de fórmula IX:



IX

- 15 i) reaccionar el compuesto de fórmula IX con formamida y agua a temperatura elevada, como 80 °C o 140 °C, para dar lugar a un compuesto de fórmula X:

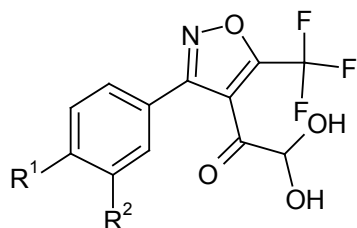


X

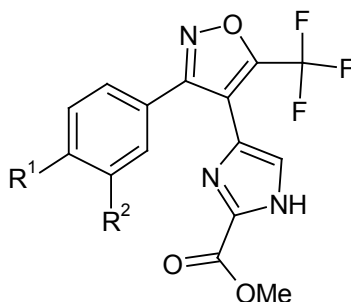
- 20 j) reaccionar el compuesto de fórmula IX con DMSO y agua, para dar lugar a un compuesto de fórmula XI que se hace reaccionar entonces con 2-hidroxi-2-metoxiacetato de metilo y acetato de amonio en un solvente adecuado,

como acetonitrilo y agua, para dar lugar a un compuesto de fórmula XII que se hace reaccionar entonces con una base adecuada, como hidróxido de litio monohidrato, en un solvente adecuado, como THF y agua, para dar lugar a un compuesto de fórmula X:

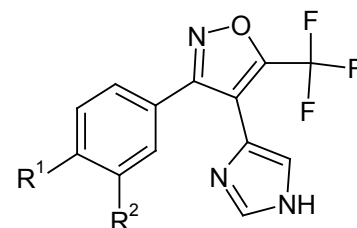
5



XI

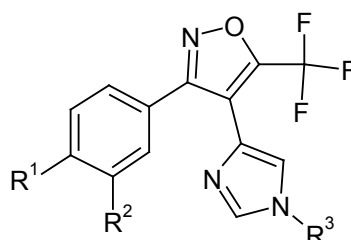


XII



X

j) reaccionar el compuesto de fórmula X con un rango de electrófilos con posteriores derivatizaciones como se muestra en los Esquemas 1-8, para dar lugar a un compuesto de fórmula I:



I

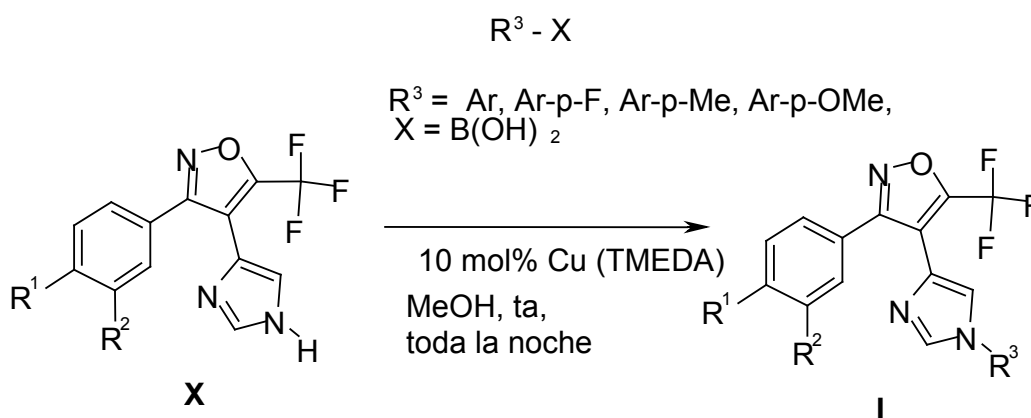
10

en el que R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> son como se ha descrito para la fórmula I anteriormente, y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes esquemas describen en más detalles los procesos para la preparación de compuestos de fórmula I.

15

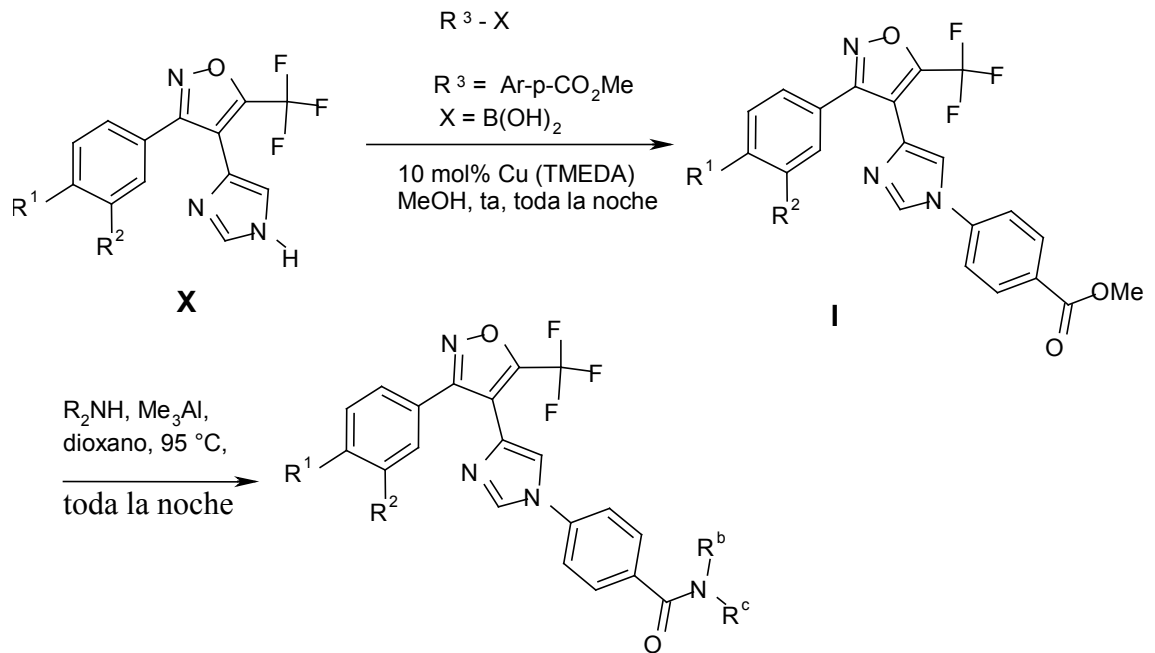
De acuerdo con el Esquema 1, los compuestos de fórmula I pueden prepararse siguiendo los métodos estándares.



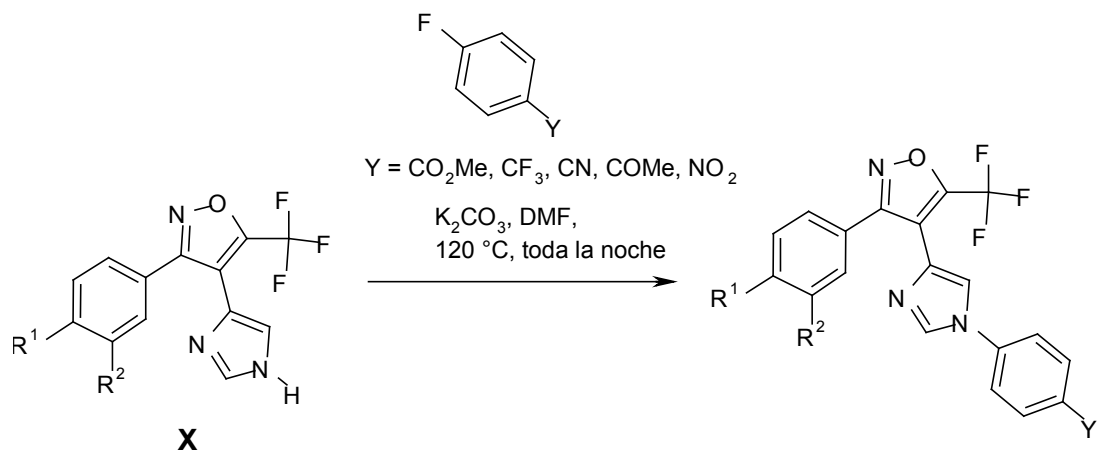
20

Esquema 1

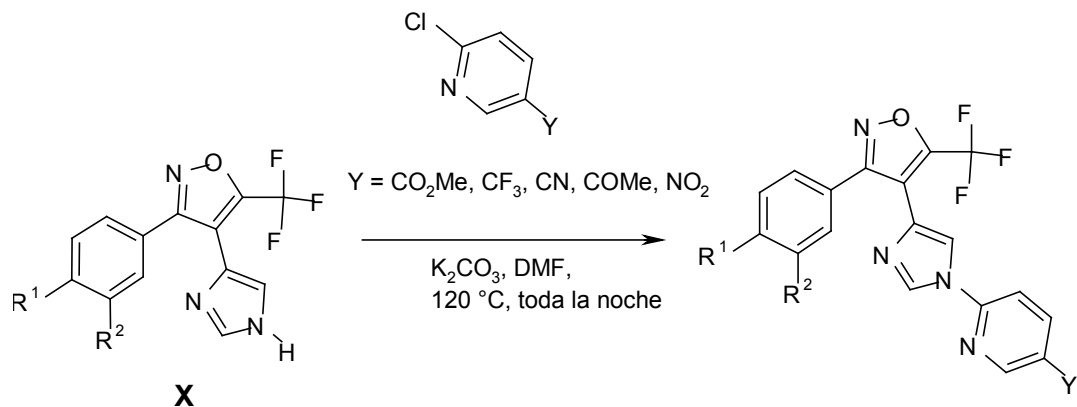
Esquema 2



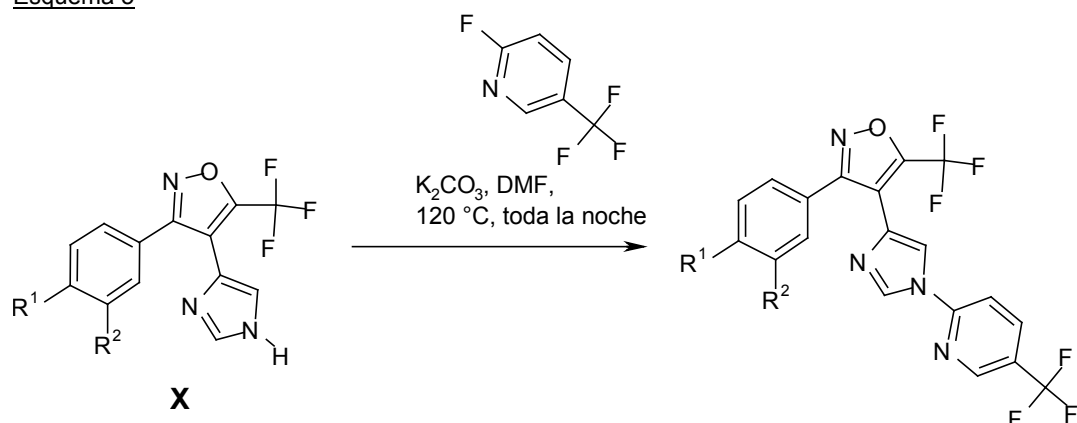
Esquema 3



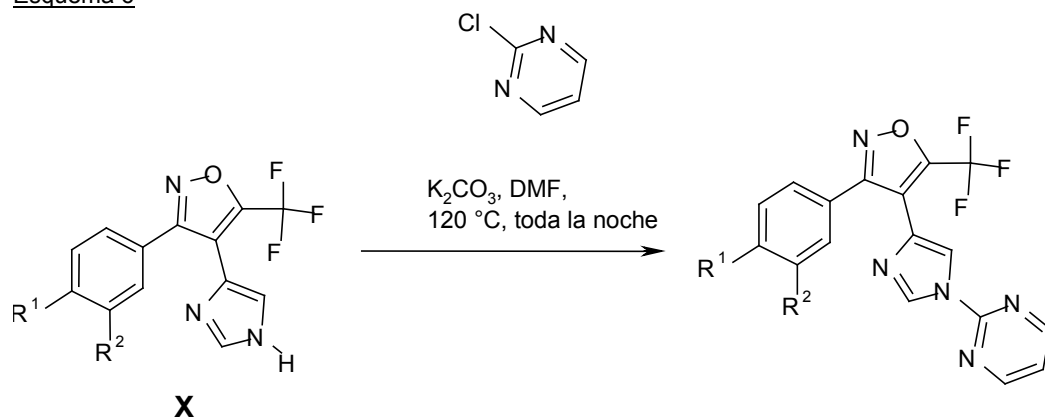
Esquema 4



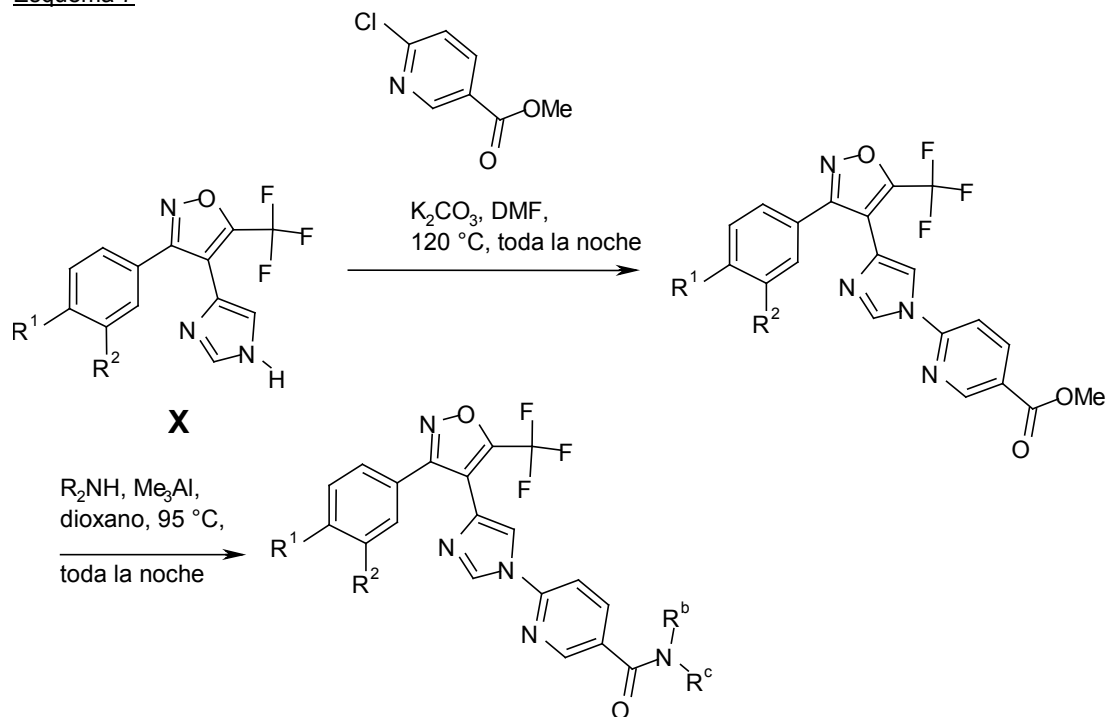
Esquema 5



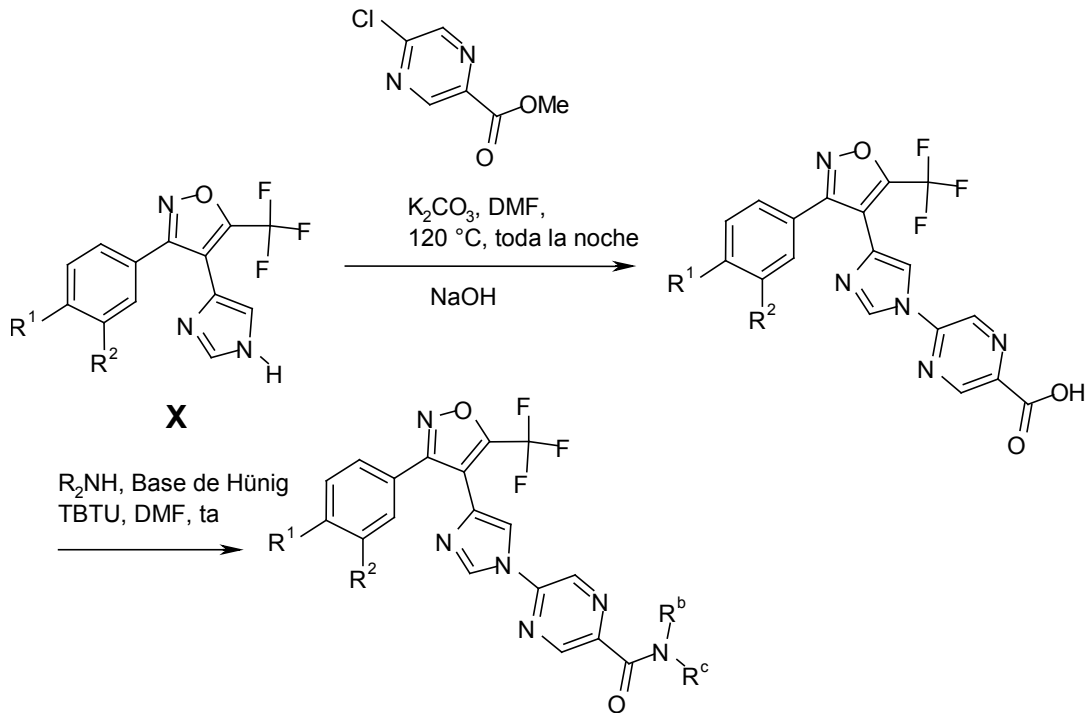
Esquema 6



Esquema 7



Esquema 8

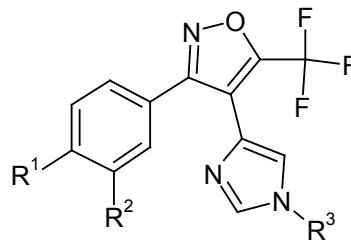


5

ta = temperatura ambiente  
 DMF = N,N-dimetilformamida  
 TBTU = tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
 TMEDA = N,N,N',N'-Tetrametiletilenediamina

10

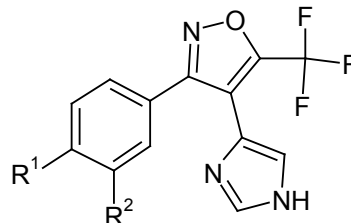
Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I



**I**

que comprende los pasos de reaccionar un compuesto de fórmula X

15



**X**

(a) con un compuesto de fórmula  $R^3-B(OH)_2$ , o

20

(b) con un compuesto de fórmula  $R^3-Y$ , en el que Y es F o Cl,

en el que  $R^3$  es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más

halógeno,  
alquilo-C<sub>1-7</sub>, opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano,  
alcoxi-C<sub>1-7</sub>,  
-S(O)<sub>m</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>, en el que m es 0, 1 o 2,

5

ciano,  
nitro,

-C(O)R<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es

alquilo-C<sub>1-7</sub>,

alcoxi-C<sub>1-7</sub>,

10

hidroxilo,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), opcionalmente sustituido por

alquilo-C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxilo, u oxo,

-O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>,

15

-NC(O)alquilo-C<sub>1-7</sub>,

-NC(O)O-alquilo-C<sub>1-7</sub>,

(c) convertir opcionalmente el sustituyente -C(O)R<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es alcoxi-C<sub>1-7</sub> o hidroxilo, en un sustituyente de R<sup>3</sup> representado por

-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en el que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente

20

hidrógeno,

alquilo-C<sub>1-7</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), opcionalmente sustituido por alquilo-C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxilo, u oxo,

25

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(heteroarilo de 5 o 6 miembros) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido por halo, alquilo-C<sub>1-4</sub>, haloalquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano o nitro,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>,

haloalquilo-C<sub>1-7</sub>,

alquinilo-C<sub>1-7</sub>,

30

o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que el heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo-C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxilo, u oxo;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

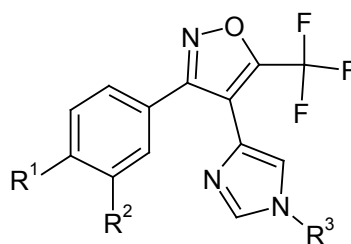
35

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

r es 0, 1, 2, 3 o 4; y

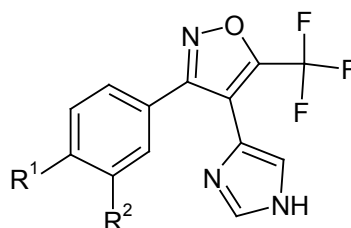
(d) convertir opcionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable.

40 En cierta realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I



I

que comprende los pasos de reaccionar un compuesto de fórmula X



X

45

(a) con un compuesto de fórmula R<sup>3</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, o

(b) con un compuesto de fórmula  $R^3-Y$ , en el que Y es F o Cl, en el que  $R^3$  es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquilo- $C_{1-7}$ , opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano, alcoxi- $C_{1-7}$ , ciano, nitro,  $-C(O)R^a$ , en el que  $R^a$  es alquilo- $C_{1-7}$ , alcoxi- $C_{1-7}$ , hidroxilo,

(c) convertir opcionalmente el sustituyente  $-C(O)R^a$ , en el que  $R^a$  es alcoxi- $C_{1-7}$  o hidroxilo, en un sustituyente de  $R^3$  representado por

$-C(O)NR^bR^c$ , en el que  $R^b$  y  $R^c$  son independientemente hidrógeno, heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido por alquilo- $C_{1-4}$ , halo, hidroxilo, u oxo,  $-(CH_2)_q$ -cicloalquilo- $C_{3-7}$ , en el que q es 0 o 1, haloalquilo- $C_{1-7}$ , o  $R^b$  y  $R^c$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que el heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo- $C_{1-4}$ , halo, hidroxilo, u oxo; y

(d) convertir opcionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, los esquemas 1-8 describen los procesos para la preparación de compuestos de fórmula I mediante la reacción de **X** con una especie electrofílica correspondiente, como ácido borónico en presencia de una fuente de cobre, por ejemplo  $[Cu(OH) \cdot TMEDA]_2Cl_2$  (u otro sistema descrito con anterioridad y revisado en *Angew. Chem.*, **2003**, 115, 5558) a temperatura ambiente. Además se lleva a cabo la preparación de compuestos de fórmula I preferiblemente mediante la reacción de **X** con un rango de haluros de arilo como fluoruros de arilo deficientes de electrones, cloruros de arilo y bromuros de arilo en solventes apróticos polares como DMF o DMSO a temperatura elevada  $>100$  °C preferiblemente en presencia de una base como carbonato potásico. El arilo en este contexto significa fenilo o heteroarilo de 6 miembros como se ha descrito aquí.

Tal como se ha mencionado antes, los compuestos de fórmula I y sus sales utilizables farmacéuticamente poseen unas propiedades farmacológicamente valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos para los receptores GABA A que contienen la subunidad  $\alpha 5$  y son por lo tanto útiles en la terapia que necesita una potenciación de la cognición.

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo que se describe a continuación:

#### Preparación de membrana y ensayo de unión

La afinidad de los compuestos hacia los subtipos de receptor de GABA A, se midió mediante competición por la unión de  $[3H]$ flumazenil (85 Ci/mmol; Roche) en las células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados de forma estable) o receptores humanos (transfectados de forma transitoria) con la composición

$\alpha 1\beta 3\gamma 2$ ,  $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 3\gamma 2$  y  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ .

Los botones celulares se suspendieron en tampón Krebs-tris (KCl 4,8 mM,  $CaCl_2$  1,2 mM,  $MgCl_2$  1,2 mM, NaCl 120 mM, Tris 15 mM; pH 7,5; tampón de ensayo de unión), se homogeneizaron mediante politrón durante cerca de 20 segundos en hielo y se centrifugó durante 60 min a 4 °C (50000 g; rotor Sorvall: SM24 = 20000 rpm). Los botones celulares se resuspendieron en tampón Krebs-tris y se homogeneizaron mediante politrón durante cerca de 15 segundos en hielo. Se midió la cantidad de proteína (método Bradford, Bio-Rad) y se prepararon alícuotas de 1 mL y se guardaron a  $-80$  °C.

Los ensayos de unión a radioligando se llevaron a cabo en un volumen de 200 mL (placas de 96 pocillos) que contenían 100 mL de membranas celulares,  $[3H]$ flumazenil a una concentración de 1 nM para las subunidades  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  y 0,5 nM para las subunidades  $\alpha 5$  y el compuesto prueba en el rango de  $10 \cdot 10^{-3}$  x  $10^{-6}$  M. La unión inespecífica se define mediante diazepam  $10^{-5}$  M y representa normalmente menos del 5% de la unión total. Los ensayos se incubaron en equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se recogieron en uni-filtros GF/C (Packard) mediante filtración, utilizando un recolector Packard y lavando con tampón de lavado enfriado en hielo (Tris 50 mM; pH 7,5). Después del secado, se detectó la radioactividad retenida en el filtro mediante contaje de líquido de centelleo. Los valores de  $K_i$  se calcularon utilizando el programa Excel-Fit (Microsoft) y son resultado de la media de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos adjuntados se analizaron según el ensayo descrito anteriormente, y se encontró

que los compuestos preferidos poseen un valor de  $K_i$  de 100 nM o menos para el desplazamiento de [3H]flumazenil de las subunidades  $\alpha 5$  del receptor GABA A de rata. Son más preferibles los compuestos con una  $K_i$  (nM) < 35. En una realización preferida los compuestos de la invención tienen una unión selectiva para la subunidad  $\alpha 5$ , en relación a la subunidad  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$

5

Ejemplo N°	$K_i$ [nM] h $\alpha 5$	Ejemplo N°	$K_i$ [nM] h $\alpha 5$
1	53,2	28	76,7
3	12,5	29	28,4
4	39,7	31	17,1
5	41,2	35	87,4
7	19,7	36	17,2
8	84,2	37	32,3
9	46,1	39	4,9
10	23,6	40	4,1
11	17,6	43	38,2
12	11,7	47	58,6
13	41,2	51	8,5
17	31,5	54	73
23	91,1	55	14,1
27	22,1		

10 Los compuestos de fórmula I así como sus sales de adición farmacéuticamente utilizables pueden utilizarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas duras y blandas de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, efectuarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

15 Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes farmacéuticamente inertes, orgánicos o inorgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Se pueden utilizar como excipientes la lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales etc, por ejemplo, para comprimidos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Son excipientes adecuados para cápsulas blandas de gelatina por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos y semisólidos etc.

20 Son excipientes adecuados para la fabricación de soluciones y jarabes por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

25 Son excipientes adecuados para soluciones inyectables por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Son excipientes adecuados para supositorios por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles líquidos y semilíquidos, etc.

30 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

35 La dosificación puede variar dentro de amplio límites y puede, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales de cada caso en particular. En general, la dosificación efectiva apropiada para la administración oral está entre 10 y 1000 mg por persona de un compuesto con la fórmula general I, aunque el límite superior anterior puede superarse si es necesario.

40 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.



Ejemplo A

5 Se fabrican de forma normal comprimidos con la siguiente composición:

	<u>mg/comprimido</u>
Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
10 Celulosa microcristalina	34
Estearato magnésico	1
Peso del comprimido	100

Ejemplo B

15 Se fabrican cápsulas con la siguiente composición:

	<u>mg/cápsula</u>
Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
20 Talco	5
Cápsula rellena	200

25 La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan primero en un mezclador y después en una máquina granuladora. La mezcla se devolvió a la mezcladora, se le añadió el talco y se mezcló exhaustivamente. La mezcla se introdujo con una máquina en las cápsulas duras de gelatina.

Ejemplo C

30 Se fabrican supositorios con la siguiente composición:

	<u>mg/supositorio</u>
Sustancia activa	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

35 La masa de supositorio se fundió en un recipiente de vidrio o acero, se mezcló exhaustivamente y se enfrió a 45 °C. Inmediatamente después, se le añadió la sustancia activa finamente pulverizada y se agitó hasta su completa dispersión. La mezcla se vertió en moldes de supositorio de un tamaño adecuado y se dejaron enfriar, se retiraron entonces los supositorios de los moldes y se empaquetaron individualmente en papel de cera o de aluminio.

40 Los siguientes ejemplos 1 a 55 se proporcionan para ilustrar la invención.

**Ejemplo 1****3-Fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol**

45 a) 3-Fenil-5-hidroxi-5-(trifluorometil)isoxazolina

Preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3907. Se añadió una solución de benzoiltrifluoroacetona (21 g, 97 mmol) gota a gota durante 1 h, a 20-30 °C, a una solución de hidroxilamina HCl (6,82 g, 98 mmol) que contiene hidróxido sódico (2 N, 51 mL, 102 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 45 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua helada (500 mL), el precipitado se eliminó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (20,51 g, 91%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 230,2 [M-H]<sup>-</sup>.

55 b) 3-Fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol

Preparado de acuerdo con *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3907. Una solución de 3-fenil-5-hidroxi-5-(trifluorometil)isoxazolina (20,4 g, 88 mmol) en ácido trifluoroacético (602 g, 404 mL, 5,3 mol) se calentó bajo reflujo durante 24 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se añadió con cuidado a una solución de carbonato sódico (3 N, 880 mL) enfriado con agua helada hasta que la mezcla de reacción estuvo a pH 7. La mezcla se extrajo entonces con TBME y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El residuo se evaporó entonces y se trituró con agua para proporcionar el compuesto del título (17,3 g, 92%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 214,1 [M+H]<sup>+</sup>.

65 c) Ácido 3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (7,7 g, 9,24 mL, 54 mmol) en THF seco (62 mL) se le añadió BuLi (1,6

M en hexano, 30,7 mL, 49 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Entonces se añadió una solución de 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluoro-metil-isoxazol (8,72 g, 41 mmol) en THF seco (41 mL) gota a gota a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se detuvo entonces con dióxido de carbono gaseoso y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se vertió entonces en HCl (1 N) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (10,32 g, 98%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM: m/e = 256,1 [M-H].

d) 1-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-etanona

A una suspensión de ácido 3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico (8,92 g, 35 mmol) en tolueno (70 mL) se le añadió cloruro de tionilo (3,8 mL, 52 mmol) y DMF (1 gota) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 20 h. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se evaporó para proporcionar el cloruro del ácido como un aceite marrón oscuro (9,65 g). A una solución de cloruro de magnesio (3,66 g, 39 mmol) en acetonitrilo (70 mL) a temperatura ambiente se le añadió bis(trimetilsilil)malonato (9,13 g, 37 mmol) y trietilamina (3,9 g, 5,4 mL, 39 mmol) y tras 10 min la mezcla se enfrió a 0 °C. Después se añadió gota a gota una solución de cloruro del ácido (9,65 g, 35 mmol) en acetonitrilo (14 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se añadió HCl (5 N) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 0 hasta 1:1) dio lugar al compuesto del título (2,88 g, 32%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. MS (EI): m/e = 255,1 [M]<sup>+</sup>.

Alternativamente:

e) 1-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-etanona

A una solución de 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (5,0 g, 23 mmol) en 1,2-dimetoxietano (50 mL) se le añadió BuLi (1,6 M en hexano, 22 mL, 35 mmol) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h dejando que se calentara hasta -35 °C y después se reenfrió a -78 °C. A la mezcla se le añadió rápidamente una solución de cianuro de cobre(I) (2,1 g, 23 mmol) que contiene cloruro de litio (1,99 g, 47 mmol) en THF seco (30 mL) y después se dejó calentar hasta -35 °C y entonces esta mezcla se añadió a una solución de cloruro de acetilo (9,2 g, 8,37 mL, 117 mmol) en THF seco (50 mL) a temperatura ambiente. Tras 4 h a temperatura ambiente la mezcla se diluyó con carbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 100:0 hasta 4:1) dio lugar al compuesto del título (4,86 g, 82%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 254,2 [M+H]<sup>+</sup>.

f) 2-Bromo-1-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-etanona

A una solución de 1-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-etanona (2,88 g, 11 mmol) en cloroformo (11 mL) y AcOH (0,6 mL) a 48 °C se le añadió una solución de bromo (0,61 mL, 12 mmol) en cloroformo (3,5 mL) durante 5 min manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. Tras la adición, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (200 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo: 100:0 hasta 4:1) dio lugar al compuesto del título (2,2 g, 59%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 334,3/336,4 [M+H]<sup>+</sup>.

g) 4-(1H-Imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol

Una suspensión de 2-bromo-1-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-etanona (1,71 g, 5 mmol) en formamida (5,52 g, 4,88 mL, 123 mmol) y agua (0,5 mL, 3,1 mmol) se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla resultante se vertió entonces en agua (5 mL) y se neutralizó a pH 7 y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se basificaron con carbonato sódico (1 N, 20 mL) y después se extrajeron con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron entonces sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 6:4 hasta 0:100) dio lugar al compuesto del título (375 mg, 26%) que se obtuvo como un aceite de color marrón. EM: m/e = 280,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Alternativamente (pasos h y i):

h) 4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo

Una solución de 2-bromo-1-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-etanona (300 mg, 0,9 mmol) en DMSO (2 mL) y agua (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se evaporó entonces y se purificó mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 100:0 hasta 0:100) lo que dio lugar al intermediario glioxal (116 mg, 45%) como una goma amarilla que se disolvió entonces en acetonitrilo (4 mL) y se añadió 2-hidroxi-2-metoxiacetato de metilo (140 mg, 1,2 mmol). Esta mezcla se añadió entonces a una solución de acetato de amonio (88,6 mg, 1,2

mmol) en acetonitrilo (1 mL) que contiene 2-hidroxi-2-metoxiacetato de metilo (50 mg, 0,4 mmol) a 0 °C durante 2 min. La mezcla resultante se agitó entonces a 0 °C durante 1 h y se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 6:4 hasta 0:100) dio lugar al compuesto del título (55 mg, 43%) que se obtuvo como un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### i) 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol

A una solución de 4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,3 mmol) en THF (1 mL) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (24,8 mg, 0,6 mmol) en agua (1 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después a 50 °C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se acidificó a pH 1 con HCl (25%, 3 gotas) y se añadió metanol (2 gotas). La mezcla se calentó entonces a 80 °C durante 34 h y se dejó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 85%) que se obtuvo como un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 280,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### j) 3-Fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol

A una mezcla de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (90 mg, 0,32 mmol) que contiene [Cu(OH)<sub>2</sub>TMEDA]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14,95 mg, 0,032 mmol) en metanol seco (5 mL) se le añadió ácido fenilborónico (81,0 mg, 0,64 mmol) bajo una atmósfera de aire y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras este tiempo, la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron entonces sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 9:1 hasta 3:2) dio lugar al compuesto del título (48 mg, 42%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 356,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2

#### 4-[1-(4-Fluoro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1j, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (100 mg, 0,36 mmol) se convirtió, utilizando ácido 4-fluorofenil-borónico en lugar de ácido fenilborónico, en el compuesto del título (70 mg, 52%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 374,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

#### 1-[4-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil]-etanona

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (70 mg, 0,25 mmol) en DMF (2,5 mL) se añadió 4-fluoroacetofenona (35 mg, 0,25 mmol) y carbonato potásico (69,1 mg, 0,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla resultante se vertió entonces en HCl (1 N, 200 mL) y se extrajo con acetato de etilo que se lavó entonces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La purificación mediante HPLC preparativa en fase reversa se eluyó con un gradiente de acetonitrilo/ agua [NH<sub>3</sub> al 0,1% (25%)] que dio lugar al compuesto del título (25 mg, 25%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 398,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4

#### 3-Fenil-5-trifluorometil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (69,8 mg, 0,25 mmol) en DMF (1,0 mL) se le añadió 4-fluorobenzotrifluoruro (32 mg, 0,25 mmol) y carbonato potásico (69,1 mg, 0,5 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante la noche. La mezcla resultante se vertió entonces en agua y se extrajo con acetato de etilo que se lavó entonces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 60:40) dio lugar al compuesto del título (68 mg, 64%) que se obtuvo como un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 424,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 5

#### 4-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo

Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (90 mg, 0,32 mmol) se convirtió, utilizando 4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluorobenzotrifluoruro, en el compuesto del título (60 mg, 49%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 381,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6****4-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo**

5 Tal como se ha descrito para el ejemplo 1j, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (450 mg, 1,6 mmol) se convirtió, utilizando ácido (4-metoxicarbo-nilfenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico, en el compuesto del título (180 mg, 27%) que se obtuvo como un aceite incoloro. EM: m/e = 414,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Alternativamente: Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluoro-metil-isoxazol (450 mg, 0,1,6 mmol) se convirtió, utilizando 4-fluorobenceno de metilo en lugar de 4-fluorobenzo-tri-fluoruro, en el compuesto del título (280 mg, 42%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 414,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7****15 4-[1-(4-Nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 3, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (70 mg, 0,25 mmol) se convirtió, utilizando 4-fluoronitrobenceno en lugar de 4-fluoroacetofenona, en el compuesto del título (12 mg, 12%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM: m/e = 401,0 [M+H]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo 8****3-Fenil-4-(1-p-tolil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol**

25 Tal como se ha descrito para el ejemplo 1j, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (100 mg, 0,36 mmol) se convirtió, utilizando ácido p-tolilborónico en lugar de ácido fenilborónico, en el compuesto del título (55 mg, 42%) que se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI): m/e = 370,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9**

30

**4-[1-(4-Metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1j, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (100 mg, 0,36 mmol) se convirtió, utilizando ácido 4-metoxifenil-borónico en lugar de ácido fenilborónico, en el compuesto del título (90 mg, 65%) que se obtuvo como un sólido blanco. MS (ESI): m/e = 386,1 [M+H]<sup>+</sup>.

35

**Ejemplo 10****N-Ciclopropilmetil-4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida**

40

Una solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno, 338  $\mu$ L, 0,68 mmol) y diclopropanometilamina (60,4  $\mu$ L, 0,68 mmol) en dioxano (9 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió una solución de 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo (70 mg, 0,17 mmol) en dioxano (6 mL). La mezcla resultante se calentó entonces a 85 – 95 °C durante la noche y después se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo que se lavó entonces con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 60:40) dio lugar al compuesto del título (60 mg, 78%) que se obtuvo como un aceite incoloro. EM: m/e = 453,3 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 11**

50

**4-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 10, el 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo (70 mg, 0,17 mmol) se convirtió, utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (40 mg, 49%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 481,0 [M+H]<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 12****N-Ciclopropil-4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida**

60

Tal como se ha descrito para el ejemplo 10, 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo (70 mg, 0,17 mmol) se convirtió, utilizando ciclopropilamina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (20 mg, 27%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 13****4-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida**

- 5 Tal como se ha descrito para el ejemplo 10, el 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo (80 mg, 0,19 mmol) se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (75 mg, 80%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM: m/e = 483,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14**

10

**Morfolin-4-il-{4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-metanona**

- 15 Tal como se ha descrito para el ejemplo 10, el 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo (70 mg, 0,17 mmol) se convirtió, utilizando morfolina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (32 mg, 40%) que se obtuvo como una espuma de color blanco. EM: m/e = 469,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15**

20

**{4-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-fenil}-tiomorfolin-4-il-metanona**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 10, el 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo (70 mg, 0,17 mmol) se convirtió, utilizando tiomorfolina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (55 mg, 67%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 485,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 16****2-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-5-trifluorometil-piridina**

- 30 Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (100 mg, 0,36 mmol) se convirtió, utilizando 2-fluoro-5-(trifluoro-metil)piridina en lugar de 4-fluorobenzotrifluoruro, en el compuesto del título (120 mg, 79%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 425,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 17**

35

**6-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-nicotinato de metilo**

- 40 Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (450 mg, 0,16 mmol) se convirtió, utilizando 6-cloronicotinato de metilo en lugar de 4-fluorobenzotrifluoruro, en el compuesto del título (510 mg, 76%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 415,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 18****N-Ciclopropilmetil-6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinamida**

- 45 Tal como se ha descrito para el ejemplo 10, el 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinato de metilo (90 mg, 0,22 mmol), en lugar de 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo se convirtió, en el compuesto del título (50 mg, 51%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 454,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19**

50

**6-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida**

- 55 Tal como se ha descrito para el ejemplo 18, el 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinato de metilo (90 mg, 0,22 mmol), se convirtió, utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (60 mg, 57%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 482,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20**

60

**N-Ciclopropil-6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinamida**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 18, el 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinato de metilo (90 mg, 0,22 mmol), se convirtió, utilizando ciclopropilamina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (50 mg, 52%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 440,1 [M+H]<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 21****6-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida**

- 5 Tal como se ha descrito para el ejemplo 18, el 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinato de metilo (100 mg, 0,24 mmol), se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (110 mg, 86%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 484,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 22**

10

**Morfolin-4-il-{6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridin-3-il}-metanona**

- 15 Tal como se ha descrito para el ejemplo 18, el 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinato de metilo (90 mg, 0,22 mmol), se convirtió, utilizando morfolina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (28 mg, 28%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo. EM: m/e = 470,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23**

20

**{6-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 18, el 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinato de metilo (70 mg, 0,17 mmol), se convirtió, utilizando tiomorfolina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (42 mg, 51%) que se obtuvo como un aceite incoloro. EM: m/e = 486,0 [M+H]<sup>+</sup>.

25

**Ejemplo 24****1-(4-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona**

30

a) 4,4,4-Trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-butano-1,3-diona

30

A una solución de trifluoroacetato de etilo (23,9 mL, 199 mmol) en TBME (230 mL) que contiene metóxido sódico (5,4 M, 39,6 mL, 214 mmol) se le añadió 4-fluoroacetofenona (25 g, 181 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se vertió en agua helada. La mezcla se diluyó entonces con HCl (2 N, 200 mL) y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron entonces sobre sulfato sódico y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título (40,9 g, 97%) que se obtuvo como un aceite de color naranja. EM: m/e = 232,9 [M-H]<sup>-</sup>.

35

b) 3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ol

40

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1a, la 4,4,4-trifluoro-1-(4-fluoro-fenil)-butano-1,3-diona (12,39 g, 174,7 mmol), en lugar de benzoiltrifluoroacetona, se convirtió en el compuesto del título (39,6 g, 92%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM: m/e = 247,9 [M-H]<sup>-</sup>.

c) 3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol

45

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1b, el 3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ol (35,6 g, 142,9 mmol), en lugar de 3-fenil-5-hidroxi-5-(trifluorometil)isoxazolina, se convirtió en el compuesto del título (32,2 g, 98%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM: m/e = 298,1 [M+H]<sup>+</sup>.

50

d) 1-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona

50

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1e, el 3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol (50,0 mg, 216 mmol), en lugar de 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol, se convirtió en el compuesto del título (50,2 mg, 85%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 272,1 [M-H]<sup>-</sup>.

55

e) 2-Bromo-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona

60

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1f, la 1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona (49,8 mg, 182 mmol), en lugar de 1-(3-fenil-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il)-etanona, se convirtió en el compuesto del título (60,2 mg, 94%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 350,9 / 351,9 [M-H]<sup>-</sup>.

f) 3-(4-Fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol

65

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1g, la 2-bromo-1-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona (20 g, 57 mmol), en lugar de 2-bromo-1-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-etanona, se convirtió en el compuesto del título (3,32 g, 20%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM: m/e = 298,0 [M-H]<sup>-</sup>.

g) 1-(4-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxa-zol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 3-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxa-zol (100 mg, 0,34 mmol) y 4-fluoroacetofenona, en lugar de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol y 4-fluorobenzotrifluoruro, se convirtió en el compuesto del título (70 mg, 50%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 416,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25**10 **3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 24, el 3-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxa-zol (100 mg, 0,34 mmol), utilizando 4-fluorobenzo-trifluo-ruro en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (50 mg, 34%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 442,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 26****4-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzonitrilo**

20 Tal como se ha descrito para el ejemplo 24, el 3-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxa-zol (100 mg, 0,34 mmol), utilizando 4-fluorobenzo-nitrilo en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (90 mg, 67%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 399,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 27****4-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo**

30 Tal como se ha descrito para el ejemplo 24, el 3-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxa-zol (900 mg, 3,0 mmol), utilizando 4-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (580 mg, 44%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 432,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 28****Ácido 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxa-zol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico**

35 Tal como se ha descrito para el ejemplo 24, el 3-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxa-zol (900 mg, 3,0 mmol), utilizando 4-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (190 mg, 15%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 416,3 [M+H]<sup>+</sup>.

40 **Ejemplo 29****2-(4-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-propan-2-ol**

45 A una solución de 1-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona (50 mg, 0,12 mmol) en THF seco (2 mL) se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M, 0,13 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 18 h, tras este periodo de tiempo se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M, 40 µL, 0,12 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 19 h. La mezcla se diluyó entonces con HCl (0,1 N) y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron entonces sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 1:3 hasta 0:100) dio lugar al compuesto del título (25 mg, 48%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 432,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50 **Ejemplo 30**55 **3-(4-Fluoro-fenil)-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-isoxazol**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 24, el 3-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (100 mg, 0,34 mmol), utilizando 1-fluoro-4-nitro-benceno en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (100 mg, 71%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM: m/e = 417,1 [M+H]<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo 31****4-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida**

65 A una solución de ácido 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (90 mg, 0,22 mmol) en THF (4 mL), se le añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida HCl (50,7 mg, 0,26 mmol) y N-hidroxibenzotriazol (40,5 mg, 0,06 mmol), seguido de la adición de cloruro de amonio (40,6 mg, 0,76 mmol) y N,N-

diisopropiletilamina (199,2  $\mu$ L, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras esto, se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbo-diimida HCl (50,7 mg, 0,26 mmol) y N-hidroxibenzotriazol (40,5 mg, 0,6 mmol), seguido de la adición de cloruro de amonio (40,6 mg, 0,76 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (199,2  $\mu$ L, 1,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrajo después con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron entonces sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía ( $\text{SiO}_2$ , heptano:acetato de etilo = 1:3 hasta 0:100) dio lugar al compuesto del título (38 mg, 42%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 417,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 32

##### **N-Ciclopropilmetil-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 10, el 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), en lugar de 4-{4-[3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo se convirtió, en el compuesto del título (75 mg, 69%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 471,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 33

##### **4-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(2,2,2-trifluoroetil)-benzamida**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 32, el 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo (100 mg, 0,23 mmol) se convirtió, utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (100 mg, 87%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 498,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 34

##### **N-Ciclopropil-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 32, el 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo (100 mg, 0,23 mmol) se convirtió, utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (70 mg, 66%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 457,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 35

##### **(1,1-Dioxo-1 $\lambda$ 6-tiomorfolin-4-il)-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-metanona**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 32, el 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo (100 mg, 0,23 mmol) se convirtió, utilizando 1,1-dióxido de tiomorfolina (125,4 mg, 0,9 mmol) en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (95 mg, 77%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 534,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 36

##### **1-(6-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-etanona**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 24, el 3-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (120 mg, 0,4 mmol), utilizando 1-(6-cloro-3-piridinil)-1-etanona en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (64 mg, 38%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 417,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 37

##### **6-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinonitrilo**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 24, el 3-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (150 mg, 0,51 mmol), utilizando 6-cloro-3-piridina-carbonitrilo en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (149,5 mg, 74%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 398,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**Ejemplo 38****N-Ciclopropilmetil-6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinamida**5 a) 6-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo

Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 3-(4-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (700 mg, 2,4 mmol) en lugar de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol se convirtió, utilizando 6-cloronicotinato de metilo en lugar de 4-fluorobenzotri-fluoruro, en el compuesto del título (720 mg, 71%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 433,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 b) 6-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida

Tal como se ha descrito para el ejemplo 10, el 6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), en lugar de 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo se convirtió, en el compuesto del título (80 mg, 73%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 471,9 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 39**

20

**6-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 38b, el 6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), se convirtió, utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina (74,19 □L, 0,9 mmol) en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (110 mg, 95%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 499,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 40**

30

**N-Ciclopropil-6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinamida**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 38b, el 6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), se convirtió, utilizando ciclopropilamina (66,14 □L, 0,9 mmol) en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (40 mg, 38%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 458,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 41**

40

**6-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 38b, el 6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano (96,35 □L, 0,9 mmol) en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (115 mg, 99%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 501,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 42**

50

**(1,1-Dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-(6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-metanona**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 38b, el 6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), se convirtió, utilizando 1,1-dióxido de tiomorfolina (124,9 mL, 0,9 mmol) en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (120 mg, 97%) que se obtuvo como un aceite incoloro. EM: m/e = 535,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 43**

60

**2-(6-{4-[3-(4-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-propan-2-ol**

A una solución de 1-(6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-etanona (50 mg, 0,12 mmol) en THF seco (2 mL) se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M, 400 μL, 0,13 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó entonces con HCl (0,1 N) y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron entonces sobre sulfato sódico y se evaporaron. La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 1:3 hasta 0:100) dio lugar al compuesto del título (50,3 mg, 97%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 433,3 [M+H]<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo 44****1-(4-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona**5 **a) 1-(4-Cloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 24a, la 4-cloroacetofenona (20,31 mL, 169 mmol), en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (42,4 g, 100%) que se obtuvo como un sólido de color rojo. EM: m/e = 248,9 [M-H]<sup>-</sup>.

10

**b) 3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ol**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1a, la 1-(4-cloro-fenil)-4,4,4-trifluoro-butano-1,3-diona (11,95 g, 168,5 mmol), en lugar de benzoiltrifluoroacetona, se convirtió en el compuesto del título (39,6 g, 89%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 266,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15

**c) 3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1b, el 3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ol (39,6 g, 149 mmol), en lugar de 3-fenil-5-hidroxi-5-(tri-fluorometil)isoxazolina, se convirtió en el compuesto del título (36,0 g, 98%) que se obtuvo como un aceite de color marrón. EM: m/e = 247,3 [M-H]<sup>-</sup>.

20

**d) 1-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1e, el 3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol (36 g, 145,4 mmol), en lugar de 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluoro-metil-isoxazol, se convirtió en el compuesto del título (25,2 g, 60%) que se obtuvo como un aceite de color naranja claro. EM: m/e = 287,9 [M-H]<sup>-</sup>.

25

**e) 2-Bromo-1-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1f, la 1-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona (29,3 g, 101 mmol), en lugar de 1-(3-fenil-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il)-etanona, se convirtió en el compuesto del título (31,15 g, 84%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 365,8 / 367,7 [M-H]<sup>-</sup>.

30

35 **f) 3-(4-Cloro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluoro-metil-isoxazol**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 1g, la 2-bromo-1-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona (31 g, 84 mmol), en lugar de 2-bromo-1-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-etanona, se convirtió en el compuesto del título (2,88 g, 11%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM: m/e = 313,9 [M+H]<sup>+</sup>.

40

**g) 1-(4-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 3-(4-cloro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (100 mg, 0,32 mmol) y la 4-fluoroacetofenona, en lugar de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol y 4-fluorobenzotrifluoruro, se convirtió en el compuesto del título (60 mg, 44%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM: m/e = 432,2 [M+H]<sup>+</sup>.

45

**Ejemplo 45**50 **3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-4-[1-(4-trifluoro-metil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 44, el 3-(4-cloro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (100 mg, 0,32 mmol), utilizando 4-fluorobenzotrifluoruro en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (50 mg, 34%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 458,1 [M+H]<sup>+</sup>.

55

**Ejemplo 46****4-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzonitrilo**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 44, el 3-(4-cloro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (100 mg, 0,32 mmol), utilizando 4-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (70 mg, 53%) que se obtuvo como un sólido de color blanco. EM: m/e = 415,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

**Ejemplo 47**

65

**3-(4-Cloro-fenil)-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-isoxazol**

Tal como se ha descrito para el ejemplo 44, el 3-(4-cloro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (100 mg, 0,32 mmol), utilizando 1-fluoro-4-nitrobenzono en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (105 mg, 76%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo. EM: m/e = 492,9 [M+OAc]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo 48

### 6-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-ciclopropilmetil-nicotinamida

#### a) 6-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo

10 Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 3-(4-cloro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (700 mg, 2,2 mmol) en lugar de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol se convirtió, utilizando 6-cloronicotinato de metilo en lugar de 4-fluorobenzo-trifluoruro, en el compuesto del título (750 mg, 75%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 449,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### b) 6-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-ciclopropilmetil-nicotinamida

15 Tal como se ha descrito para el ejemplo 10, el 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), en lugar de 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo se convirtió, en el compuesto del título (90 mg, 83%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 488,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 49

### 25 6-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida

Tal como se ha descrito para el ejemplo 48b, el 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), se convirtió, utilizando 2,2,2-trifluoroetilamina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (110 mg, 96%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 516,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 50

### 35 6-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-nicotinamida

Tal como se ha descrito para el ejemplo 48b, el 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), se convirtió, utilizando ciclopropilamina en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (80 mg, 76%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 474,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 51

### 45 6-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida

Tal como se ha descrito para el ejemplo 48b, el 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (90 mg, 78%) que se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. EM: m/e = 516,4 [M-H].

## 50 Ejemplo 52

### (6-{4-[3-(4-Cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfo-lin-4-il)-metanona

55 Tal como se ha descrito para el ejemplo 48b, el 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinato de metilo (100 mg, 0,23 mmol), se convirtió, utilizando 4-aminotetrahidropirano en lugar de ciclopropanometilamina, en el compuesto del título (120 mg, 98%) que se obtuvo como una espuma de color amarillo claro. EM: m/e = 550,4 [M-H].

## 60 Ejemplo 53

### N-Ciclopropil-6-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinamida

#### a) 4,4,4-Trifluoro-1-(3-fluoro-fenil)-butano-1,3-diona

65 Tal como se ha descrito para el ejemplo 24a, la 3-fluoroacetofenona (126,1 g, 879 mmol), en lugar de 4-fluoroacetofenona, se convirtió en el compuesto del título (186,2 g, 100%) que se obtuvo como un sólido de color

rojo. EM: m/e = 232,9 [M-H]<sup>-</sup>.

b) 3-(3-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ol

- 5 Tal como se ha descrito para el ejemplo 1a, la 4,4,4-trifluoro-1-(3-fluoro-fenil)-butano-1,3-diona (111,8 g, 448 mmol), en lugar de benzoiltrifluoroacetona, se convirtió en el compuesto del título (119,0 g, 100%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 250,3 [M+H]<sup>+</sup>.

c) 3-(3-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol

- 10 Tal como se ha descrito para el ejemplo 1b, el 3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-dihidro-isoxazol-5-ol (60 g, 241 mmol), en lugar de 3-fenil-5-hidroxi-5-(trifluoro-metil)isoxazolina, se convirtió en el compuesto del título (47,5 g, 85%) que se obtuvo como un sólido de color marrón claro. EM: m/e = 231,1 [M]<sup>+</sup>.

d) 1-[3-(3-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona

- 15 Tal como se ha descrito para el ejemplo 1e, el 3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol (20 g, 86,5 mmol), en lugar de 3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-trifluoro-metil-isoxazol, se convirtió en el compuesto del título (12,2 g, 51%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 272,1 [M-H]<sup>-</sup>.

e) 2-Bromo-1-[3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona

- 20 Tal como se ha descrito para el ejemplo 1f, la 1-[3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona (12,2 g, 44,5 mmol), en lugar de 1-(3-fenil-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il)-etanona, se convirtió en el compuesto del título (7,2 g, 46%) que se obtuvo como un aceite de color amarillo claro. EM: m/e = 350,2 / 352,2 [M-H]<sup>-</sup>.

f) 3-(3-Fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluoro-metil-isoxazol

- 30 Tal como se ha descrito para el ejemplo 1g, la 2-bromo-1-[3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-etanona (7,2 g, 20,3 mmol), en lugar de 2-bromo-1-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-etanona, se convirtió en el compuesto del título (1,0 g, 17%) que se obtuvo como un sólido de color marrón. EM: m/e = 298,3 [M+H]<sup>+</sup>.

g) 6-[4-[3-(3-Fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-nicotinato de metilo

- 35 Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 3-(3-fluoro-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol (500 mg, 1,68 mmol) en lugar de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol se convirtió, utilizando 6-cloronicotinato de metilo en lugar de 4-fluorobenzotri-fluoruro, en el compuesto del título (495 mg, 68%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 433,3 [M+H]<sup>+</sup>.

h) N-Ciclopropil-6-[4-[3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-nicotinamida

- 40 Tal como se ha descrito para el ejemplo 12, el 6-[4-[3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-nicotinato de metilo (80,8 mg, 1,4 mmol), en lugar de 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo se convirtió, en el compuesto del título (118 mg, 75%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 458,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 54**

**2-[4-(3-Fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina**

- 50 Tal como se ha descrito para el ejemplo 4, el 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (67,4 mg, 0,48 mmol) se convirtió, utilizando 2-cloropirimidina en lugar de 4-fluorobenzotri-fluoruro, en el compuesto del título (40 mg, 35%) que se obtuvo como un sólido blanco. EM: m/e = 358,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 55**

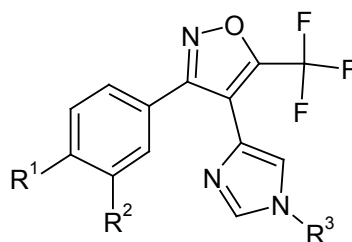
**ciclopropilamida del ácido 5-[4-(3-Fenil-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirazina-2-carboxílico**

- 60 A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol (196 mg, 0,7 mmol) en DMF (1,0 mL) se le añadió 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (157 mg, 0,9 mmol) y carbonato potásico (194 mg, 1,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante la noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió hidróxido sódico (1 N, 2,1 mL) y tras 1 h a temperatura ambiente la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió carbonato sódico (2 N, 10 mL) y la mezcla se extrajo con TBME. La fase acuosa se acidificó a pH 3 con ácido cítrico y HCl (& N, 3 gotas) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron entonces con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron para proporcionar el intermediario ácido, ciclopropilamida del ácido 5-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirazina-2-carboxílico (95 mg, 34%) como un sólido de color marrón. Después, a una solución de ciclopropilamida del ácido 5-

- [4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirazina-2-carboxílico (90 mg, 0,22 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió TBTU (79 mg, 0,25 mmol) y N,N-diisopropil-etilamina (145 mg, 1,90 mL, 1,1 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 min, se añadió ciclopropilamina (15 mg, 20 mL, 0,26 mmol). Tras 18 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con carbonato sódico (2 N) y agua, y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó.
- 5 La purificación mediante cromatografía (SiO<sub>2</sub>, heptano:acetato de etilo = 60:40) dio lugar al compuesto del título (20 mg, 20%) que se obtuvo como un sólido de color blanquecino. EM: m/e = 441,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



I

5 en el que

10  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, o haloalcoxi- $C_{1-7}$ ;  
 $R^3$  es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, que está opcionalmente sustituido por uno o más  
 halógeno,  
 alquilo- $C_{1-7}$ , opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano,  
 alcoxi- $C_{1-7}$ ,  
 - $S(O)_m$ -alquilo- $C_{1-7}$ , en el que m es 0, 1 o 2,  
 ciano,  
 15 nitro,  
 - $C(O)R^a$ , en el que  $R^a$  es  
 alquilo- $C_{1-7}$ ,  
 alcoxi- $C_{1-7}$ ,  
 hidroxilo,  
 20 -( $CH_2$ ) $_n$ -cicloalquilo- $C_{3-7}$ ,  
 -( $CH_2$ ) $_n$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), opcionalmente sustituido por alquilo- $C_{1-4}$ , halo, hidroxilo,  
 u oxo,  
 - $O(CH_2)_n$ -cicloalquilo- $C_{3-7}$ ,  
 - $NC(O)$ alquilo- $C_{1-7}$ ,  
 25 - $NC(O)O$ -alquilo- $C_{1-7}$ ,  
 - $C(O)NR^bR^c$ , en el que  $R^b$  y  $R^c$  son independientemente  
 hidrógeno,  
 alquilo- $C_{1-7}$ ,  
 -( $CH_2$ ) $_p$ -(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), opcionalmente sustituido por alquilo- $C_{1-4}$ , halo, hidroxilo,  
 30 u oxo,  
 -( $CH_2$ ) $_p$ -(heteroarilo de 5 o 6 miembros) o -( $CH_2$ ) $_p$ -fenilo, cada uno opcionalmente sustituido por halo,  
 alquilo- $C_{1-4}$ , haloalquilo- $C_{1-7}$ , alcoxi- $C_{1-7}$ , ciano o nitro,  
 -( $CH_2$ ) $_q$ -cicloalquilo- $C_{3-7}$ ,  
 haloalquilo- $C_{1-7}$ ,  
 35 alquino- $C_{1-7}$ ,  
 o  $R^b$  y  $R^c$  junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros,  
 que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo seleccionados de entre  
 nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que el heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros está  
 opcionalmente sustituido por uno o más alquilo- $C_{1-4}$ , halo, hidroxilo, u oxo;

40 n es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 p es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 q es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 r es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente hidrógeno o halógeno.

50 3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que  $R^3$  es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más

halógeno,  
 alquilo- $C_{1-7}$ , opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano,  
 55 alcoxi- $C_{1-7}$ ,  
 ciano,  
 nitro,  
 - $C(O)R^a$ , en el que  $R^a$  es

alquilo-C<sub>1-7</sub>,  
 alcoxi-C<sub>1-7</sub>,  
 hidroxí,  
 5 -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en el que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente  
 hidrógeno,  
 heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido por alquilo-C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxí, u oxo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>, en el que q es 0, 1, 2, 3 o 4,  
 haloalquilo-C<sub>1-7</sub>,  
 10 o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros, que  
 contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo seleccionados de entre nitrógeno,  
 oxígeno o azufre, en el que el heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros está opcionalmente sustituido  
 por uno o más alquilo-C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxí, u oxo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es fenilo opcionalmente  
 15 sustituido, seleccionado de entre

3-fenil-4-(1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol,  
 4-[1-(4-fluoro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol,  
 1-{4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,  
 20 3-fenil-5-trifluorometil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-isoxazol,  
 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo,  
 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo,  
 4-[1-(4-nitro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol,  
 3-fenil-4-(1-*p*-tolil-1*H*-imidazol-4-il)-5-trifluorometil-isoxazol,  
 25 4-[1-(4-metoxi-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol,  
*N*-ciclopropilmetil-4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,  
 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida,  
*N*-ciclopropil-4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,  
 4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,  
 30 morfolin-4-il-{4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-metanona,  
 {4-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-tiomorfolin-4-il-metanona,  
 1-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,  
 3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-4-[1-(4-trifluoro-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-isoxazol,  
 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzonitrilo,  
 35 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo,  
 ácido 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico,  
 2-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-propan-2-ol,  
 3-(4-fluoro-fenil)-4-[1-(4-nitro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-isoxazol,  
 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,  
 40 *N*-ciclopropilmetil-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,  
 4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida,  
*N*-ciclopropil-4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,  
 (1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-(4-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-  
 45 metanona,  
 1-(4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,  
 3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-4-[1-(4-trifluoro-metil-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-isoxazol,  
 4-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzonitrilo, o  
 3-(4-cloro-fenil)-4-[1-(4-nitro-fenil)-1*H*-imidazol-4-il]-5-trifluorometil-isoxazol.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es piridinilo opcionalmente  
 50 sustituido, seleccionado de entre

2-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-5-trifluorometil-piridina,  
 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinato de metilo,  
 55 *N*-ciclopropilmetil-6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinamida,  
 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida,  
*N*-ciclopropil-6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-nicotinamida,  
 6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,  
 morfolin-4-il-{6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridin-3-il}-metanona,  
 60 {6-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridin-3-il}-tiomorfolin-4-il-metanona,  
 1-(6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-etanona,  
 6-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-nicotinonitrilo,  
*N*-ciclopropilmetil-6-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-nicotinamida,  
 6-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-*N*-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida,  
 65 *N*-ciclopropil-6-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-nicotinamida,  
 6-[4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-*N*-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,  
 (1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-(6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-  
 metanona,

2-(6-{4-[3-(4-fluoro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-propan-2-ol,  
 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-ciclopropilmetil-nicotinamida,  
 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-nicotinamida,  
 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-ciclopropil-nicotinamida,  
 5 6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-nicotinamida,  
 (6-{4-[3-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridin-3-il)-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfo-lin-4-il)-  
 metanona, o  
 N-ciclopropil-6-{4-[3-(3-fluoro-fenil)-5-trifluorome-til-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-nicotinamida.

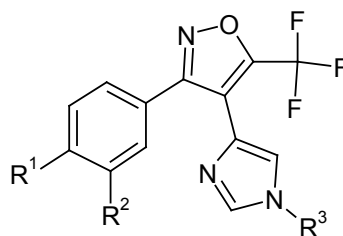
10 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es pirazinilo sustituido, es decir

ciclopropilamida del ácido 5-[4-(3-fenil-5-trifluoro-metil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirazina-2-carboxílico.

15 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>3</sup> es pirimidinilo, es decir

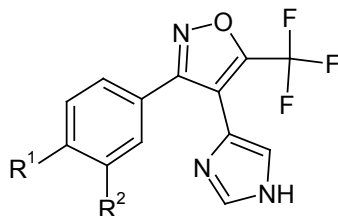
2-[4-(3-fenil-5-trifluorometil-isoxazol-4-il)-imida-zol-1-il]-pirimidina.

20 8. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1



I

que comprende los pasos de reaccionar un compuesto de fórmula X



X

25 (a) con un compuesto de fórmula R<sup>3</sup>-B(OH)<sub>2</sub>, o  
 (b) con un compuesto de fórmula R<sup>3</sup>-Y, en el que Y es F o Cl,  
 en el que R<sup>3</sup> es fenilo o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más  
 halógeno,  
 30 alquilo-C<sub>1-7</sub>, opcionalmente sustituido con halo, hidroxilo o ciano,  
 alcoxi-C<sub>1-7</sub>,  
 -S(O)<sub>m</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>, en el que m es 0, 1 o 2,  
 ciano,  
 nitro,  
 35 -C(O)R<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es  
 alquilo-C<sub>1-7</sub>,  
 alcoxi-C<sub>1-7</sub>,  
 hidroxilo,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>,  
 40 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), opcionalmente sustituido por alquilo-C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxilo,  
 u oxo,  
 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>,  
 -NC(O)alquilo-C<sub>1-7</sub>,  
 -NC(O)O-alquilo-C<sub>1-7</sub>,  
 45 (c) convertir opcionalmente el sustituyente -C(O)R<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> es alcoxi-C<sub>1-7</sub> o hidroxilo, en un sustituyente  
 de R<sup>3</sup> representado por  
 -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, en el que R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente  
 hidrógeno,



- alquilo-C<sub>1-7</sub>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), opcionalmente sustituido por alquilo-C<sub>1-4</sub>, halo,  
 hidroxilo, u oxo,  
 5 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(heteroarilo de 5 o 6 miembros) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-fenilo, cada uno opcionalmente sustituido por  
 halo, alquilo-C<sub>1-4</sub>, haloalquilo-C<sub>1-7</sub>, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, ciano o nitro,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>,  
 haloalquilo-C<sub>1-7</sub>,  
 alquinilo-C<sub>1-7</sub>,  
 10 o R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 o 7  
 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional en el anillo seleccionados  
 de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que el heterocicloalquilo de 5 o 7 miembros está  
 opcionalmente sustituido por uno o más alquilo-C<sub>1-4</sub>, halo, hidroxilo, u oxo;
- n es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 p es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 15 q es 0, 1, 2, 3 o 4;  
 r es 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 (d) convertir opcionalmente el compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable.
9. Un medicamento que contiene al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las  
 20 reivindicaciones 1 a 7 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el  
 sitio de unión del receptor GABA A α5, elegidas entre trastorno cognitivo y enfermedad de Alzheimer.
- 25 11. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de trastornos cognitivos o como  
 potenciador cognitivo.
12. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 30 13. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación  
 de un medicamento útil como potenciador cognitivo o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de  
 trastornos cognitivos.
- 35 14. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13 para la preparación de un medicamento  
 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.