

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 935**

51 Int. Cl.:
C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06841367 .3**
96 Fecha de presentación: **14.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1968973**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.09.2008**

54 Título: **DERIVADOS DE ARIL-ISOXAZOL-4-IL-IMIDAZOL.**

30 Prioridad:
27.12.2005 EP 05113011

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.01.2012

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

72 Inventor/es:
**BUETTELMANN, Bernd;
HAN, Bo;
KNUST, Henner y
THOMAS, Andrew**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

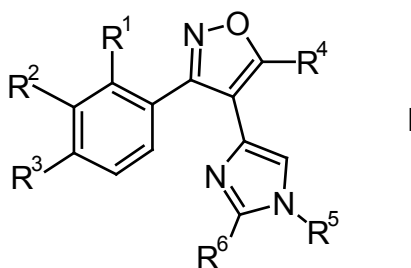
ES 2 371 935 T3

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 aril-isoxazol-4-il-imidazol

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



en la que

de R¹ a R³ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno;

R⁴ es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por hidroxilo;

10 R⁵ es $-(CH_2)_m$ -arilo o $-(CH_2)_m$ -heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -O-alquilo inferior, $-NH-C(O)$ -O-alquilo inferior o $-C(O)-NH-R'$, en el que R' es alquilino inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo o $-(CH_2)_n$ -arilo, opcionalmente sustituido por halógeno;

15 R⁶ es hidrógeno, $-C(O)H$, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior, $-C(O)O$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo o halógeno, o es cicloalquilo, arilo, o es $-(CH_2)_n$ -O- CH_2 -arilo, opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior, o es $-(CH_2)_n$ -O- CH_2 -heteroarilo, opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, o es $-(CH_2)_n$ -NH- $(CH_2)_o$ -heterociclilo;

20 n es 0, 1, 2 ó 3;

m es 0 ó 1;

o es 1, 2 ó 3;

así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Se ha encontrado que este grupo de compuestos presentan una gran afinidad y selectividad para los sitios de fijación del receptor GABA A $\alpha 5$ y pueden ser útiles como mejoradores cognitivos o para el tratamiento de trastornos cognitivos, por ejemplo la enfermedad de Alzheimer.

30 Los receptores del principal neurotransmisor inhibitorio, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos grupos principales: (1) los receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de receptores de canales iónicos controlados por ligandos (ligand-gated) y (2) los receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores fijados sobre la proteína G. El complejo de receptor GABA A, que es un polímero proteico heteropentamérico fijado sobre membrana, se compone principalmente de las subunidades α , β y γ .

35 Hasta el momento presente se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades de receptores GABA A. Se necesitan tres tipos de subunidades (α , β y γ) para construir los receptores GABA A recombinantes, que imitan en alto grado las funciones bioquímicas, electrofísicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos, obtenidos de células cerebrales de mamíferos. Existen indicios muy fundados de que el sitio de fijación de la benzodiazepina está situado entre las subunidades α y γ . Entre los receptores GABA A recombinantes, el $\alpha 2 \gamma 2$ imita muchos efectos de los subtipos clásicos de tipo I BzR, mientras que los canales iónicos $\alpha 2 \beta 2$, $\alpha 3 \beta 2 \gamma 2$ y $\alpha 5 \beta 2 \gamma 2$ se denominan tipo II BzR.

40 McNamara y Skelton han publicado en *Psychobiology* 21, 101-108 que el agonista inverso β -CCM de receptor de benzodiazepina mejora el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, el β -CCM y otros agonistas inversos de receptores de benzodiazepina convencionales son proconvulsivos o convulsivos, lo cual impide su utilización como agentes mejoradores de conocimiento en los humanos. Además, estos compuestos no son selectivos de las subunidades de receptores GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o totalmente de un receptor GABA A $\alpha 5$, que esté relativamente faltado de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$, podrá utilizarse para fabricar un medicamento que sea útil para mejorar la cognición y presente una actividad proconvulsiva reducida o nula. Es posible además utilizar los agonistas inversos de GABA A $\alpha 5$ que no estén libres de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ pero que sean funcionalmente selectivos de las subunidades que contienen el $\alpha 5$. Sin embargo, son preferidos los agonistas inversos que son selectivos de las subunidades GABA A $\alpha 5$ y además están relativamente exentos de actividad para los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

55

Las WO 2007/071598, WO 2007/074089, WO 2004/022555 y US 2004/006226 describen algunos derivados de isoxazol.

5 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la obtención de los compuestos recién mencionados, los medicamentos que los contienen y su fabricación así como el uso de los compuestos recién mencionados para el control o la prevención de enfermedades, en especial de enfermedades y trastornos del tipo mencionado anteriormente y para la fabricación de los medicamentos correspondientes.

10 La indicación más preferida con arreglo a la presente invención es la enfermedad de Alzheimer.

Las definiciones siguientes de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican a los términos en cuestión con independencia de si aparecen solos o en combinación.

15 Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene 1-7 átomos de carbono, con preferencia 1 - 4, por ejemplo, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

20 El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" significa un resto alquilo inferior, ya definido antes, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, con preferencia por uno, dos o tres átomos de halógeno, p.ej. cloro, yodo, flúor o bromo. El más preferido es el CF₃.

25 El término "alcoxi inferior" denota un grupo alquilo inferior, ya definido, unido a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi inferior son metoxi, etoxi y similares.

El término "alquilsulfanilo inferior" significa un resto alquilo inferior, ya definido antes, unido mediante un átomo de azufre. Son ejemplos de restos alquilsulfanilo inferior el metilsulfanilo, etilsulfanilo y similares.

30 El término "arilo" significa un anillo carbonado insaturado, por ejemplo un resto fenilo, bencilo o naftilo. Un grupo arilo preferido es el fenilo.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor o bromo.

35 El término "cicloalquilo" denota un anillo alquilo cíclico, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

40 El término "heteroarilo" denota un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene de uno a tres heteroátomos, por ejemplo átomos de N, O o S. Son ejemplos de tales restos heteroarilo aromáticos el piridinilo, pirimidinilo, triazolilo, isoxazolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo o pirazinilo.

El término "heterociclilo" significa un anillo no aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene de uno a tres heteroátomos, por ejemplo átomos de N, O o S. Son ejemplos de tales restos heterociclilo no aromático el morfolinilo o el tetrahidropiranilo.

45 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo 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.

50 Son preferidos los compuestos, que tienen una actividad de fijación (hKi) inferior a 100 nM, son selectivos de las subunidades GABA A α 5 y están relativamente exentos de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A α 1, α 2 y α 3. Son más preferidos los compuestos que tienen una actividad de fijación (hKi) inferior a 35 nM.

55 Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula I, en la que de R¹ a R³ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno;

R⁴ es hidrógeno, o alquilo inferior;

R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, -(CO)-alquilo inferior, -(CO)-O-alquilo inferior, -NH-(CO)-O-alquilo inferior;

60 R⁶ es hidrógeno, cicloalquilo, arilo o alquilo inferior opcionalmente sustituido por alcoxi inferior-arilo;

m es 0 ó 1;

así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En los compuestos de la fórmula I, según la invención:

65 R¹ es con preferencia hidrógeno o F;

- R^2 es con preferencia hidrógeno, F o Br;
 R^3 es con preferencia hidrógeno, F o Br;
 R^4 es con preferencia hidrógeno, metilo o etilo;
 R^5 es $-(CH_2)_m$ -arilo (con preferencia fenilo) o $-(CH_2)_m$ -heteroarilo de 5 ó 6 eslabones (con preferencia isoxazolilo, piridinilo o pirimidinilo) opcionalmente sustituido por uno o más halógeno (con preferencia F, Cl y Br), ciano, nitro, alquilo inferior (con preferencia metilo o etilo), alcoxi inferior (con preferencia metoxi), alquilsulfanilo inferior (con preferencia metilsulfanilo), alquilo inferior sustituido por halógeno (con preferencia $-CF_3$), $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-NH-C(O)O$ -alquilo inferior o $-C(O)-NH-R'$ y R' es alquinilo inferior (con preferencia propinilo) o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo), o es $-(CH_2)_n$ -heterociclilo (con preferencia morfolinilo o tetrahidropirranilo), o es $-(CH_2)_n$ -heteroarilo (piridinilo, imidazolilo, furanilo) o $-(CH_2)_n$ -arilo (fenilo), opcionalmente sustituido por halógeno (F);
 R^6 es hidrógeno, $-C(O)H$, $-(CH_2)_n$ -O-alquilo inferior (con preferencia metilo), $-C(O)O$ -alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo o halógeno (CH_2OH o CF_3), o es cicloalquilo (ciclopropilo, arilo (fenilo), o es $-(CH_2)_n$ -O- CH_2 -arilo, opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl) o alquilo inferior (metilo), o es $-(CH_2)_n$ -O- CH_2 -heteroarilo (con preferencia piridinilo), opcionalmente sustituido por halógeno (F), alquilo inferior (metilo) o alquilo inferior sustituido por halógeno (CH_3), o es $-(CH_2)_n$ -NH- $(CH_2)_o$ -heterociclilo (morfolinilo);
m es 0 ó 1;
n es 0, 1, 2 ó 3;
o es 1, 2 ó 3;
así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^5 es $-(CH_2)_m$ -arilo o $-(CH_2)_m$ -heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que está sin sustituir, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 5-metil-3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol,
2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridina,
2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridina,
2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina,
4-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol,
2-[4-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-pirimidina,
2-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-pirimidina,
2-[4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-pirimidina,
2-[4-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-pirimidina,
4-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol,
2-[4-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-pirimidina,
2-[2-metil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina,
2-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina,
4-(1-bencil-2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-piridina,
3-[4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-piridina,
[3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol-5-il]-metanol,
4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-fenil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo o
4-(2-benciloximetil-1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R^5 es $-(CH_2)_m$ -arilo o $-(CH_2)_m$ -heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 4-[1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(3-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(3-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(3,4-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(3,5-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(4-fluor-bencil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
4-[1-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol,
4-[1-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol,

- 3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(3-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol,
 4-[1-(3-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol,
 4-[1-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol,
 4-[1-(3,4-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol,
 5 4-[1-(3,5-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol o
 4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por uno o más grupos ciano, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 10 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo,
 4-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo,
 4-[4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzonitrilo,
 15 3-[4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzonitrilo o
 4-[4-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por nitro, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 3-(3-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 25 3-(3-bromo-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 3-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 5-metil-4-[2-metil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 30 4-[2-benciloximetil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 5-metil-4-[1-(3-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-metil-3-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 5-etil-3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 5-ciclopropil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 35 [4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-metanol,
 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-carbaldehído,
 5-metil-4-[2-(4-metil-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(4-fluor-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 40 4-[2-(4-cloro-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(4-bromo-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(3-cloro-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(3-fluor-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(3-bromo-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 45 4-[2-(2-fluor-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina,
 2-metil-6-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina,
 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina,
 5-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-2-trifluormetil-piridina o
 50 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por alquilo inferior, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 55 5-metil-3-fenil-4-(1-m-tolil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol,
 5-metil-3-fenil-4-[1-(4-propil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 4-[2-benciloximetil-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 5-metil-4-[1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 60 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-(1-m-tolil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol o
 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-metil-3-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por alcoxi inferior, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(4-etoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(2-etoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 5 3-(2-fluor-fenil)-4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol,
 3-(3-fluor-fenil)-4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol o
 4-[1-(3-etoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol.

10 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por alquilsulfanilo inferior, por ejemplo el siguiente compuesto:
 5-metil-4-[1-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol.

15 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por alquilo inferior sustituido por halógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 5-metil-3-fenil-4-[1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 5-metil-3-fenil-4-[1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 20 5-metil-3-fenil-4-[1-(2-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 4-[1-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 5-metil-4-[2-metil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-benciloximetil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 25 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(2-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 5-etil-3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 {3-fenil-4-[1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol-5-il}-metanol,
 {3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol-5-il}-metanol,
 30 3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-4-[1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol o
 4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo.

35 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por -(CO)-alquilo inferior, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 1-{4-[4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
 1-{4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
 1-{4-[4-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
 40 5-etil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 1-(4-{4-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
 1-(4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
 1-(4-{4-[3-(3-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
 1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
 45 1-(4-{4-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
 1-(4-{4-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
 1-{4-[2-metil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
 1-{4-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
 1-(4-{4-[5-etil-3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
 50 1-(4-{4-[5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
 1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona o
 1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona.

55 En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por -(CO)-O-alquilo inferior, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo,
 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de etilo o
 60 4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo.

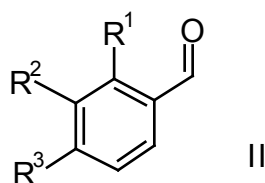
En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por -NH-(CO)-O-alquilo inferior, por ejemplo el siguiente compuesto:
 65 {4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-carbamato de tert-butilo.

En cierta forma de ejecución, los compuestos de la invención son aquellos compuestos de la fórmula I, en la que R⁵ es $-(CH_2)_m$ -arilo o $-(CH_2)_m$ -heteroarilo de 5 ó 6 eslabones, que está sustituido por $-C(O)-NH-R'$, en el que R' es alquilino inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o hidroxilo, o es $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo o $-(CH_2)_n$ -arilo, opcionalmente sustituido por halógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:

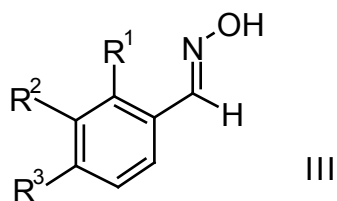
- 5 N-ciclopropilmetil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-prop-2-inil-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida,
 N-ciclopropil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 10 N-ciclobutil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopentil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-
 15 piridin-4-ilmetil-benzamida,
 N-(3-fluor-fenil)-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopropilmetil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopropil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclobutil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 20 N-ciclopentil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,
 N-ciclopropilmetil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-prop-2-inil-benzamida,
 N-ciclobutil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 25 N-ciclopentil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,
 N-ciclopropilmetil-4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-N-prop-2-inil-benzamida,
 N-ciclopropil-4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 30 N-ciclobutil-4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopentil-4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida,
 4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida,
 4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida,
 35 4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-N-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamida,
 4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-N-furan-2-ilmetil-benzamida,
 4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-N-piridin-2-ilmetil-benzamida,
 N-(3-fluor-fenil)-4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopropilmetil-3-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 40 N-ciclopropil-3-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclobutil-3-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopentil-3-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 3-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida;
 4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida o
 45 N-ciclopentil-4-[4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por un proceso que consta de los pasos siguientes:

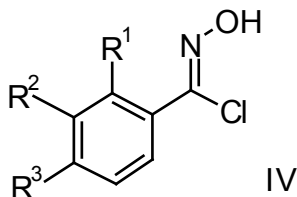
- 50 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente idóneo, por ejemplo etanol y agua en presencia de una base, por ejemplo hidróxido sódico acuoso, para obtener un compuesto de la fórmula III:

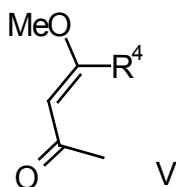


b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con un agente clorante, por ejemplo la N-clorosuccinimida, en un disolvente idóneo, por ejemplo la DMF, para obtener un compuesto de la fórmula IV:



5

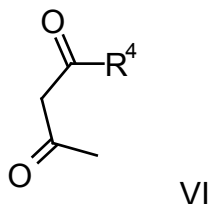
c1) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V:



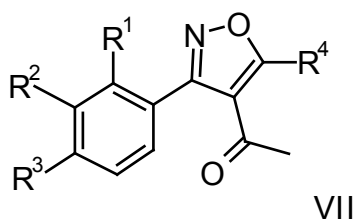
en presencia de una base idónea, por ejemplo trietilamina, en un disolvente idóneo, por ejemplo la DCM,

10

c2) o bien hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula VI:

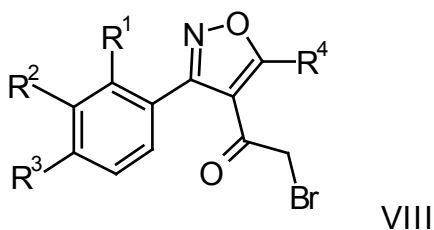


en presencia de una base idónea, por ejemplo el hidruro sódico o metóxido sódico, en un disolvente idóneo, por ejemplo el DCM o metanol, para obtener un compuesto de la fórmula VII:

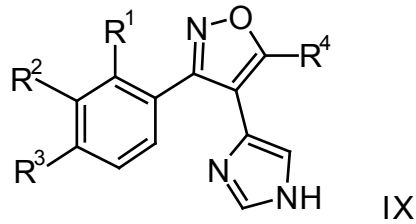


15

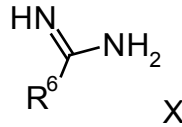
d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VII con bromo en un disolvente idóneo, por ejemplo el cloroformo y ácido acético, para obtener un compuesto de la fórmula VIII:



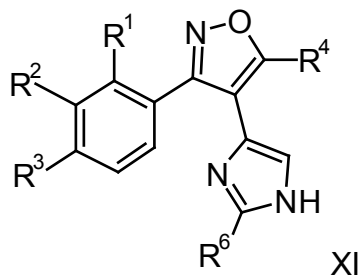
e1) tratar el compuesto de la fórmula VIII con formamida en presencia de agua con calentamiento, p.ej. con calentamiento convencional o calentamiento por microondas, para obtener un compuesto de la fórmula IX:



e2) o bien tratar el compuesto de la fórmula VIII con un compuesto de la fórmula X:



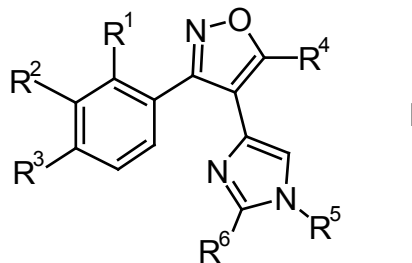
en presencia de un disolvente idóneo, por ejemplo el diclorometano, para obtener un compuesto de la fórmula XI:



5

f1) tratar el compuesto de la fórmula XI con un electrófilo de la fórmula X-R⁵, en la que X es un átomo de halógeno,

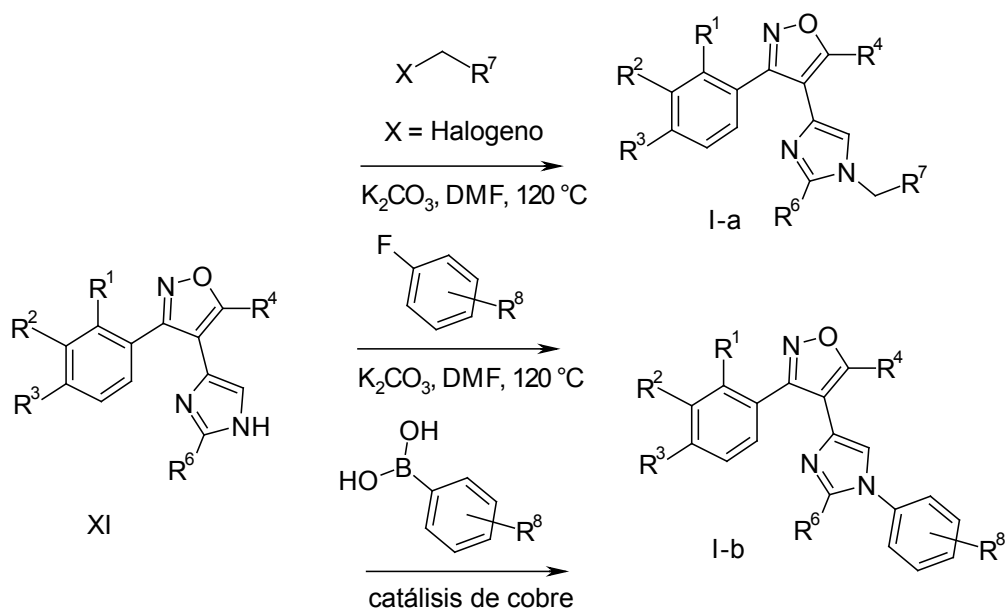
10 f2) o bien tratar el compuesto de la fórmula XI con un electrófilo de la fórmula B(OH)₂-R⁵, para obtener un compuesto de la fórmula I:



en la que de R¹ a R⁶ tienen los significados descritos antes para la fórmula I, y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

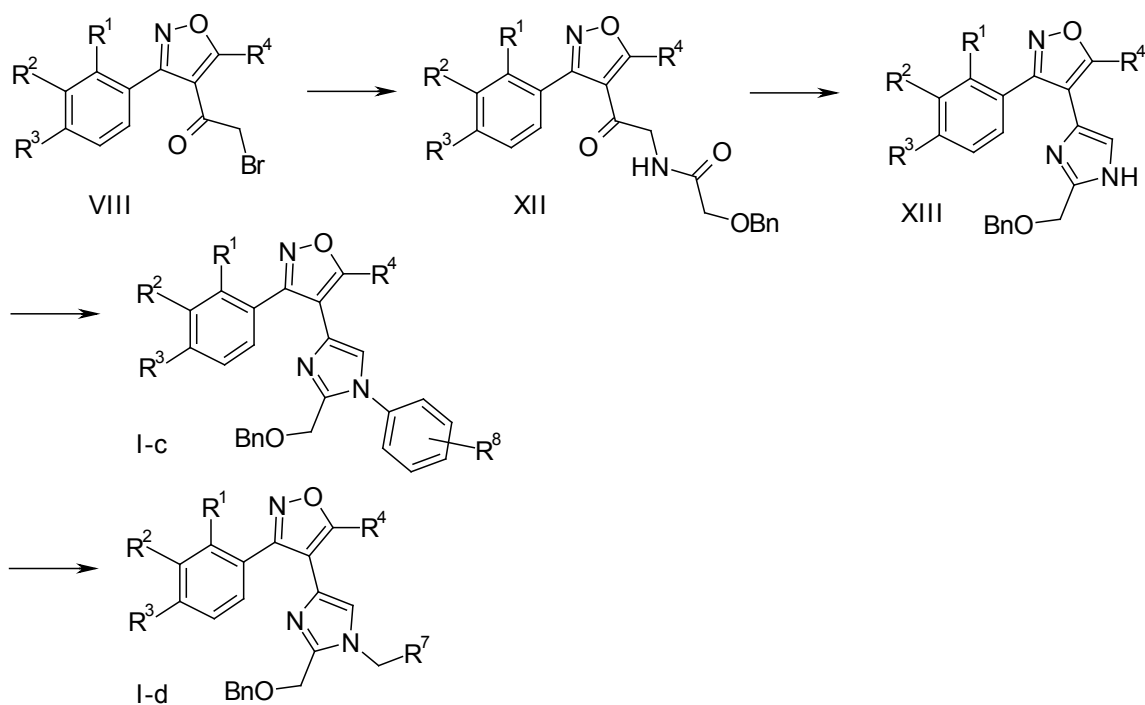
15 Los siguientes esquemas describen con mayor detalle los procesos de obtención de los compuestos de la fórmula I.

Esquema 1



en el que R^7 es $-(\text{CH}_2)_{m-1}$ -arilo o $-(\text{CH}_2)_{m-1}$ -heteroarilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo inferior, $-\text{C}(\text{O})$ -O-alquilo inferior, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -O-alquilo inferior o $-\text{C}(\text{O})$ -NH- R^1 , en el que R^1 tiene el significado definido antes y R^8 es halógeno, ciano, nitro, alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo inferior, $-\text{C}(\text{O})$ -O-alquilo inferior, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -O-alquilo inferior o $-\text{C}(\text{O})$ -NH- R^1 y en el que R^1 tiene el significado definido antes. con arreglo al esquema 1 pueden obtenerse compuestos de la fórmula I-a y I-b aplicando métodos estándar.

Esquema 2

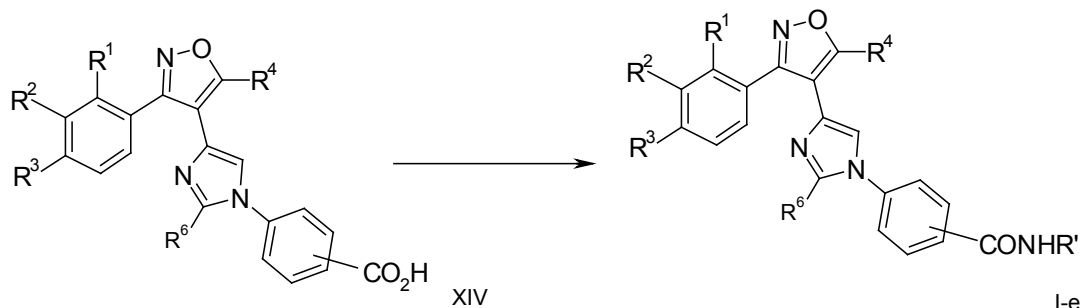


R^7 y R^8 tienen los significados definidos para el esquema 1 y $\text{R}^1 - \text{R}^4$ tienen los significados definidos antes.

Según el esquema 2, la alfa-bromocetona puede tratarse con hexametiltetraamina en un disolvente idóneo, por ejemplo cloroformo y después hacerse reaccionar con HCl para obtener un compuesto intermedio sal de amina, que puede acilarse con cloruro de benciloaceto en presencia de hidrogenocarbonato sódico, en acetato de etilo y agua.

La reacción posterior con acetato amónico en ácido acético como disolvente permite obtener los derivados de imidazol que se sintetizan con arreglo al esquema 1.

Esquema 3

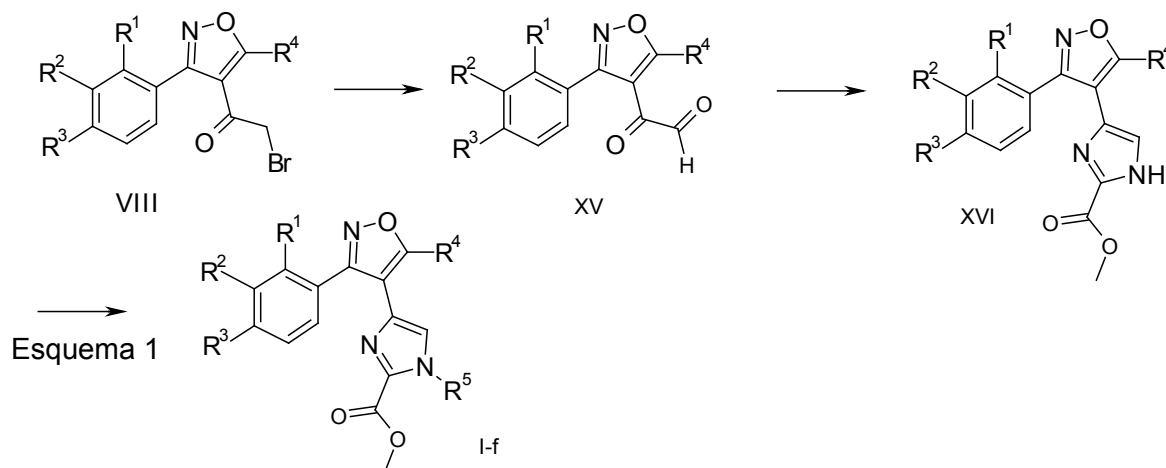


Las definiciones tienen los significados definidos antes.

10 Según el esquema 3, los ácidos de la fórmula XIV pueden activarse aplicando procedimientos estándar con la 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida, el 1-hidroxibenzotriazol o la trietilamina y después hacerse reaccionar con la amina (R'NH₂) a elegir, obteniéndose los compuestos de la fórmula I-e.

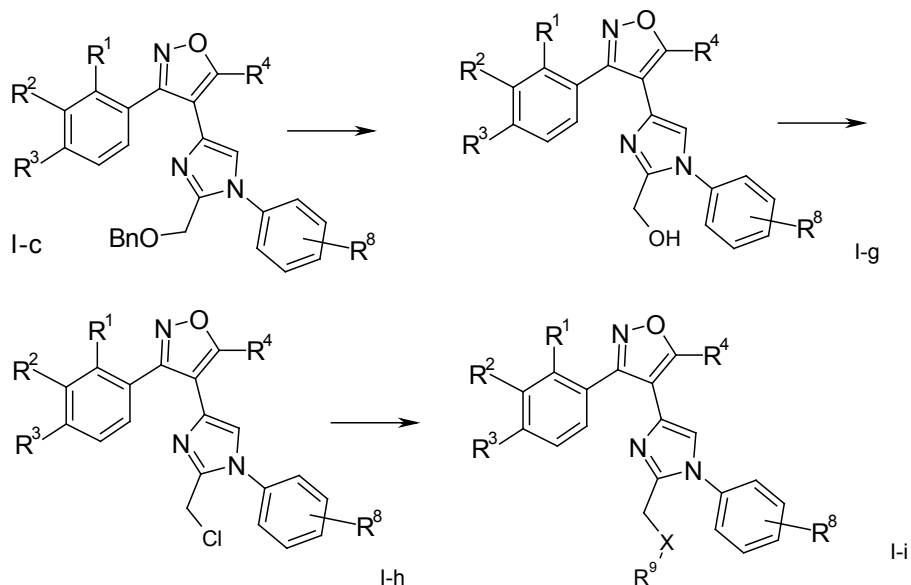
Los sustituyentes tienen los significados definidos antes.

15 Esquema 4



20 Según el esquema 4 pueden oxidarse los compuestos de la fórmula VIII con DMSO y agua para obtener los compuestos de la fórmula XVI, que pueden hacerse reaccionar a continuación a 0°C con una mezcla de acetato amónico en agua y acetonitrilo junto con 2-hidroxi-2-metoxiacetato de metilo para obtener los productos de la fórmula XVI. Estos pueden transformarse en los productos de la fórmula I-f aplicando los procedimientos descritos en el esquema 1.

Esquema 5



De R¹ a R⁴ tienen los significados definidos antes, R⁸ tiene el significado descrito en el esquema 1 y R⁹ es alquilo inferior, -CH₂-arilo, opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo inferior, o es -CH₂-heteroarilo, opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno, o es -(CH₂)₀-heterociclilo

Según el esquema 5, los compuestos de la fórmula I-c pueden transformarse en compuestos de la fórmula I-g por tratamiento con TFA y TfOH. Los alcoholes de la fórmula I-g pueden convertirse en los cloruros de la fórmula I-h en DCM a 0°C en presencia de trietilamina y cloruro de metanosulfonylo. Estos pueden hacerse reaccionar con un amplio abanico de alcoholes o aminas en presencia de NaH en DMF para obtener los productos de la fórmula I-i.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores GABA A que contienen la subunidad α5 y, por consiguiente, son útiles para la terapia en la que se requiere una mejora del conocimiento.

Los compuestos se investigan con arreglo a los procedimientos de ensayo que se describen seguidamente.

Preparación de membrana y ensayo de fijación

Se determina la afinidad de los compuestos con los subtipos de receptores GABA A por competición por la fijación del flumazenilo[H³] (85 Ci/mmol; Roche) con las células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados de modo estable) o humanos (transfectados de forma provisional) de composición α1β3γ2, α2β3γ2, α3β3γ2 y α5β3γ2.

Se suspenden los culotes de células en tampón Krebs-tris (4,8 mM KCl, 1,2 mM CaCl₂, 1,2 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; tampón de ensayo de fijación), se homogeneizan en el Polytron durante unos 20 s sobre hielo y se centrifugan durante 60 min a 4 °C (50,000 rpm; Sorvall, rotor: SM24 = 20,000 rpm). Se suspenden de nuevo los culotes de las células en tampón Krebs-tris y se homogeneizan en el Polytron durante unos 15 s sobre hielo. Se determina la proteína (método Bradford, Bio-Rad) y se preparan partes alícuotas de 1 ml de que se almacenan a -80 °C.

Se llevan a cabo los ensayos de fijación de radioligando en un volumen de 200 μl (placas de 96 hoyos) que contienen 100 μl de membranas celulares, flumazenilo[H³] en una concentración de 1 nM para las subunidades α1, α2, α3 y 0,5 nM para las subunidades α5 y el compuesto a ensayar en un intervalo de 10⁻¹⁰ a 3 x 10⁻⁶ M. Se define la fijación no específica con diazepam 10⁻⁵ M y representa típicamente menos de un 5 % de la fijación total. Las muestras a ensayar se incuban hasta el equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se recoge sobre filtro GF/C Uni (Packard) por filtración empleando un recolector Packard y lavando con tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM Tris; pH 7,5). Después de secar se detecta la radiactividad retenida en el filtro mediante recuento de centelleo en fase líquida. Los valores K_i se calculan empleando el programa Excel-Fit (Microsoft) y son el promedio de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos adjuntos se ensayan en el método recién descrito y todos ellos poseen un valor K_i de desplazamiento de flumazenilo[H³] de las subunidades α5 del receptor GABA A de la rata de 100 nM o menos.

Son más preferidos los compuestos que tienen un valor K_i (nM) de <35. En una forma preferida de ejecución, los compuestos de la invención son selectivos para la fijación de la subunidad $\alpha 5$ frente a las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

Ejemplo nº	K_i [nM] $h\alpha 5$	Ejemplo nº	K_i [nM] $h\alpha 5$	Ejemplo nº	K_i [nM] $h\alpha 5$
2	21,7	49	9,1	119	33,7
3	29,6	50	21,6	122	25,6
4	33,1	51	28,5	124	27,2
5	29,1	62	5,4	125	13,6
7	30,9	63	14,4	126	11,9
9	25,5	64	14,7	131	21,5
10	20,4	65	19,1	132	4,7
11	15,1	66	6,7	133	29,8
12	5,5	71	16,7	134	12,7
13	11,9	72	13,2	135	1,64
14	30,7	73	14,6	136	1,71
16	15,1	74	5,1	139	28,2
17	27,0	75	2,7	140	9,8
18	21,0	76	10,9	146	17,1
19	28,7	77	27,3	147	18,1
20	32,4	78	12,8	148	23,3
21	31,5	79	14,0	149	29,9
24	29,0	82	19,5	153	17,3
30	9,9	84	31,8	154	13,5
31	5,0	97	10,0	158	17,0
32	19,3	98	17,7	160	12,7
33	15	101	27,0	161	16,3
36	7,8	104	31,5	162	28,2
38	24,0	106	32,1	163	9,5
39	18,3	114	31,0	164	27,0
46	4,7	116	13,2	165	18,2
47	16,6	117	13,3		
48	17,6	118	29,0		

5 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

10 Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc. pueden utilizarse como excipientes p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

15 Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

20 Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos, etc.

25 Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para la variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

30 La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá ajustarse, obviamente, a las características individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, aunque el límite superior mencionado podrá rebasarse, si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo A

5 Se fabrican por un método usual tabletas de la composición siguiente:

	<u>mg/tableta</u>
sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15
10 celulosa microcristalina	34
estearato magnésico	1
peso de la tableta	100

Ejemplo B

15 Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30
20 talco	5
peso envasado en la cápsula	200

En una mezcladora se mezclan en primer lugar la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después se pasan a una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora y se le añade el talco y se mezclan a fondo. Se envasa la mezcla con una máquina en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

	<u>mg/sup.</u>
30 sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
total	1300

35 En un recipiente de cristal o de acero se funde la masa del supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta conseguir su dispersión total. Se vierte la mezcla sobre molde de supositorio del tamaño adecuado, se deja enfriar, después se extraen los supositorios de los moles y se envasan individualmente en papel de cera o en lámina metálica.

40 Los siguientes ejemplos 1 - 69 se facilitan a título ilustrativo de la invención. En modo alguno deberán tomarse como limitadores del alcance de la invención, ya que son meramente representativos de la misma.

Ejemplo 1

1-{4-[4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

a) (E)- y/o (Z)-benzaldehído-oxima

45 A una suspensión de benzaldehído (5,30 g, 55 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (3,82 g, 55 mmoles) en etanol (4 ml) y agua (12 ml) se le añade hielo (23 g). Después se añade por goteo durante un período de 10 min una solución de hidróxido sódico (5,0 g, 125 mmoles) en agua (6 ml) (la temperatura sube de -8 °C a +7 °C), después de lo cual la mayor parte del sólido se ha disuelto. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min precipita un sólido blanco y entonces se diluye la mezcla resultante con agua y se acidifica con HCl (4 N). Se filtra el precipitado blanco, se lava con agua y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,31 g, 88%) en forma de líquido incoloro. EM m/e (EI) = 121,0 [M].

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxibencenocarboximidoilo

55 A una solución de (E)- y/o (Z)-benzaldehído-oxima (5,27 g, 44 mmoles) en DMF (44 ml) se le añade en porciones durante 1 h la N-clorosuccinimida (5,81 g, 44 mmoles), manteniendo la temperatura por debajo de 35 °C. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Después se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Luego se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,91 g, 87%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e (EI) = 155,0 [M].

c) 1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona

60 A una mezcla de cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxibencenocarboximidoilo (7,41 g, 48 mmoles) y 4-metoxi-3-buten-2-ona (4,77 ml, 48 mmoles) en diclorometano (48 ml) se le añade por goteo la trietilamina (6,64 ml, 48 mmoles) enfriando con un baño de hielo y manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Después se agita la mezcla reaccionante a 5 °C durante 15 min, se retira el baño de hielo y se continúa la agitación durante 30 min (esto

produce un aumento de la temperatura hasta 32 °C). Luego se enfría de nuevo la mezcla con un baño de hielo durante 30 min más, se retira el baño de hielo, se deja calentar a temperatura ambiente y se deja en reposo durante una noche. Entonces se vierte la mezcla resultante sobre HCl (1 N) y agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se seca el extracto orgánico con sulfato magnésico y se concentra, quedando un aceite amarillo. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (6,35 g, 71%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI): m/e = 187,1 [M].

d) 2-bromo-1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona

A una solución de 1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona (6,35 g, 34 mmoles) en cloroformo (50 ml) y AcOH (1 ml) se le añade a 48 °C una solución de bromo (1,83 ml, 36 mmoles) en cloroformo (15 ml) durante 10 min, manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. Una vez finalizada la adición se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre agua-hielo (200 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Luego se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 7:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,72 g, 41%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e (EI) = 265,0/ 267,0 [M].

e) 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol

Se calienta en el microondas a 140 °C durante 1 h una suspensión de 1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona (1,91 g, 7 mmoles) en formamida (6,9 ml, 172 mmoles) y agua (0,78 ml, 43 mmoles). Entonces se vierte la mezcla resultante sobre HCl (1 N, 200 ml) y se extrae con acetato de etilo. Luego se basifica la fase acuosa con hidróxido sódico (4 N) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico y se concentran, quedando un sólido amarillo. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 90:10 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (528 mg, 35%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 212,1 [M+H]⁺.

f) 1-{4-[4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

A una solución de 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol (106 mg, 0,5 mmoles) en DMF (2,5 ml) se le añade la 4-fluoracetofenona (61 ml, 0,5 mmoles) y carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol) y se calienta la mezcla resultante a 120 °C durante una noche. Entonces se vierte la mezcla resultante sobre HCl (1 N, 200 ml) y se extrae con acetato de etilo que después se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 0:100) se obtiene el compuesto epigrafiado (36 mg, 22%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 330,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

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

a) 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol

Se calienta en el microondas a 140 °C durante 1,5 h una solución de 4-(bromoacetil)-5-metil-3-fenilisoxazol (producto comercial) (6,8 g, 24 mmoles) en formamida (23,2 ml, 583 mmoles) y agua (2,3 ml). Entonces se vierte la mezcla resultante sobre HCl (1 N, 200 ml) y se extrae con acetato de etilo. Luego se basifica la fase acuosa con hidróxido sódico (4 N) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico y se concentran quedando un sólido marrón, que se recristaliza en hexano – acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,72 g, 50%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 226,3 [M+H]⁺.

b) 5-metil-3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol

A una mezcla de un complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) y benceno (12,3 mg, 0,22 mmoles), 1,10-fenantrolina (79,5 mg, 0,44 mmoles), dibencilidenoacetona (5,2 mg, 0,22 mmoles) y carbonato de cesio (144 mg, 0,44 mmoles) se le añade una suspensión de 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (149 mg, 0,6 mmoles) en tolueno (2 ml) y después yodobenceno (90 mg, 0,44 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 120 °C durante 2 días. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre una solución acuosa (saturada) de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (18 mg, 13%) en forma de goma ligeramente marrón. EM: m/e = 302,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

4-[1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

A una mezcla de 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles) que contiene [Cu(OH)-TMEDA]₂Cl₂ (23,2 mg, 0,05 mmoles) en metanol seco (5 ml) se le añade el ácido 4-fluorfenilborónico (140 mg, 1,0 mmoles) en atmósfera de aire y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Pasado este tiempo se le añade una solución concentrada de amoníaco (2 ml), se diluye la mezcla resultante con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo / agua [0,1% de NH₃ acuoso (del 25%)] se obtiene el compuesto epigrafiado (34 mg, 21%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 320,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

4-[1-(3-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

5 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3-fluorfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (40 mg, 25%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 320,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

4-[1-(3-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

10 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3-clorofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (49 mg, 29%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 335,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

4-[1-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

15 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 2-bromofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (78 mg, 41%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 379,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

4-[1-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

20 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3-bromofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (66 mg, 35%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 379,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

5-metil-3-fenil-4-(1-m-tolil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol

25 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3-metilfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (16 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 315,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

5-metil-3-fenil-4-[1-(4-propil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

30 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 4-propilfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (52 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 344,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

5-metil-3-fenil-4-[1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

40 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3-(trifluormetil)fenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (55 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 370,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 11

3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo

45 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3-metoxycarbonilfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (65 mg, 40%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 360,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

1-{4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

50 Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (88 mg, 58%), que se obtiene en forma de goma amarilla. EM: m/e = 344,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

55 Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles), empleando el 1-fluor-4-nitrobenzeno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (97 mg, 64%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 347,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

5-metil-3-fenil-4-[1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

60 Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles) empleando 4-fluorbenzotrifluoruro en lugar de la 4-fluoracetofenona en el compuesto epigrafiado (40 mg, 24%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 370,0 [M+H]⁺.

65

Ejemplo 15

5-metil-3-fenil-4-[1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

- Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (190 mg, 1,0 mmoles) en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (37 mg, 20%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 369,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo

- Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 4-cianofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (60 mg, 37%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 327,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo

- Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3-cianofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (49 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 327,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

- Del modo descrito en el ejemplo 2b se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles), empleando 4-yodoanisol en lugar de yodobenceno, en el compuesto epigrafiado (22 mg, 15%), que se obtiene en forma de goma amarilla. EM: m/e = 332,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

4-[1-(4-etoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

- Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 4-etoxifenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (50 mg, 29%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 346,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

4-[1-(2-etoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

- Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 2-etoxifenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (21 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 346,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 21

5-metil-4-[1-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

- Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 4-metiltiofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (78 mg, 45%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 348,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

{4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-carbamato de tert-butilo

- Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 4-(N-Boc-amino)fenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (10 mg, 5%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 417,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

4-[1-(3,4-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

- Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3,4-difluorfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (34 mg, 20%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 337,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

4-[1-(3,5-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

- Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3,5-difluorfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (51 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 337,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3-cloro-4-fluorfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (8 mg, 5%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 353,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3,4-diclorofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (18 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 369,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

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

Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 2,5-diclorofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (9 mg, 5%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 369,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

4-[1-(3,5-Bis-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 3,5-bis(trifluormetil)fenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (17 mg, 8%) en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 437,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 29

4-[1-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (112,6 mg, 0,5 mmoles), empleando el ácido 2-fluor-5-metoxifenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (6 mg, 3,4%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (ESI): m/e = 350,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

1-{4-[4-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

a) 5-etil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de metilo

A una solución de 3-oxo-pentanoato de metilo (19,3 g, 0,15 moles) en metanol (30 ml) se le añade por goteo una solución de metóxido sódico (8,1 g, 0,15 moles) en metanol (30 ml) enfriando con un baño de hielo y manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. Después se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. A esta mezcla se le añade una solución de cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-bencenocarboximidoilo (21,7 g, 0,14 moles, del ejemplo 1a) en metanol (78 ml) enfriando con un baño de hielo y manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Una vez finalizada la adición se retira el baño de hielo y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico y concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo que se utiliza sin más purificación para la reacción siguiente. EM: m/e = 232,1 [M+H]⁺.

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

A una solución de 5-etil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de metilo (12,0 g, 51 mmoles) en THF (50 ml) se le añade en una porción una solución de LiOH·H₂O (10,8 g, 255 mmoles) en agua (25 ml). Después se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 12 h. Se enfría a temperatura ambiente y se concentra, se extrae la mezcla remanente con acetato de etilo y se seca con sulfato magnésico. Por concentración se obtiene el compuesto epigrafiado (8,01 g, 72%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 218,1 [M+H]⁺.

c) 2-bromo-1-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona

A una solución del ácido 5-etil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (5,45 g, 25 mmoles) se le añade en una porción el cloruro de tionilo (8,92 g, 75 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 60 °C durante 4 h hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se enfría a temperatura ambiente y se concentra, se añade diazometano (1,0 M) en éter (100 ml, 0,1 moles, recién preparado) al aceite marrón resultante, enfriando con un baño de hielo y manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Una vez finalizada la adición, se deja la mezcla reaccionante en reposo a 0°C durante una noche. Se añade por goteo ácido bromhídrico acuoso (50 ml, del 40% p/p) a la mezcla reaccionante, enfriando con un baño de hielo y manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Se agita la mezcla a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 30 min más. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo. Luego se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se seca el extracto orgánico con sulfato magnésico y se concentra, obteniéndose el producto (4,06 g, 75%) en forma de aceite marrón. EM: m/e = 295,1 [M+H]⁺.

d) 5-etil-4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol

Se calienta a 160 °C durante una noche una mezcla de 2-bromo-1-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona (0,47 g, 2 mmoles) y formamida (5 ml). Se enfría a temperatura ambiente, se le añade agua (20 ml) y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,45 g, 95%) en forma de sólido marrón. EM: m/e = 240,1 [M+H]⁺.

e) 1-{4-[4-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 5-etil-4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,43 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (56 mg, 38%), que después de purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con [0,1% de NH₃ acuoso (del 25%)] se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 362,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

5-etil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 30 e) se convierte el 5-etil-4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,43 mmoles), utilizando el 1-fluor-4-nitro-benceno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (45 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 347,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridina

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles), utilizando la 2-fluorpiridina en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (31 mg, 23%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 303,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 33

2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina

Del modo descrito en el ejemplo 12 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles), utilizando la 2-cloropirimidina en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (92 mg, 68%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 304,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

4-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol

Se añade a temperatura ambiente durante 10 min una solución de 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles) en DMF (2 ml) a una suspensión de NaH (20 mg, 0,47 mmoles) en DMF (1 ml) y después de 30 min se añade el bromuro de bencilo (83,5 mg, 0,49 mmoles). Después de 2 h a temperatura ambiente se vierte la mezcla sobre ácido acético acuoso (10%) y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (88 mg, 63%), en forma de goma incolora. EM: m/e = 316,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

4-[1-(4-fluor-bencil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 34 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles), utilizando el bromuro de 4-fluor-bencilo en lugar de bromuro de bencilo, en el compuesto epigrafiado (104 mg, 70%) en forma de goma incolora. EM: m/e = 334,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

1-(4-{4-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

a) (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído-oxima

Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el 2-fluorbenzaldehído (10 g, 78 mmoles) en lugar del benzaldehído en el compuesto epigrafiado (9,1 g, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (EI): m/e = 139,0 [M].

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoilo

Del modo descrito en el ejemplo 1b se convierte la (E)- y/o (Z)-2-fluor-benzaldehído-oxima (8,9 g, 64 mmoles) en lugar de la (E)- y/o (Z)-4-benzaldehído-oxima en el compuesto epigrafiado (10,5 mg, 95%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 173,1 [M].

c) 1-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

Se añade por goteo una solución del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoilo (6,5 g, 37 mmoles) en etanol (29 ml) a una solución de acetilacetona (4,6 g, 46 mmoles) que contiene etóxido sódico (14,8 g, 46 mmoles) en etanol (83 ml) a la temperatura del baño de hielo de enfriamiento. Una vez finalizada la adición, se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita durante 1,5 h. Se acidifica la mezcla con HCl (6 N), se concentra y se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se seca con sulfato magnésico. Por

purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 75:25) se obtiene el compuesto epigrafiado (7,0 g, 85%), en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 220,1 [M+H]⁺.

d) 2-bromo-1-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 1d se convierte la 1-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (4,4 g, 20 mmoles) en lugar de la 1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (4,5 g, 76%), que se obtiene en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 298,1/300,1 [M+H]⁺.

e) 3-(2-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol

- 10 Del modo descrito en el ejemplo 1e se convierte la 2-bromo-1-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (4,0 g, 13 mmoles) en lugar de la 2-bromo-1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (1,6 g, 49%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 244,4 [M+H]⁺.

f) 1-(4-{4-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

- 15 Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 3-(2-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (100 mg, 0,41 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (29 mg, 20%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 362,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 37

3-(2-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

- 20 Del modo descrito en el ejemplo 36 se convierte el 3-(2-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (100 mg, 0,41 mmoles), utilizando la 1-fluor-4-nitrobenceno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (130 mg, 87%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 365,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 38

3-(2-fluor-fenil)-4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol

- 25 A una solución de 3-(2-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (100 mg, 0,41 mmoles) en DMSO (2 ml) se le añade yoduro de cobre (I) (7,9 mg, 0,04 mmoles), 4-yodoanisol (57 mg, 0,45 mmoles), L-prolina (9,5 mg, 0,08 mmoles) y carbonato potásico (113,6 mg, 0,82 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 90 °C durante 3 días. Se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (5,7 mg, 4%), en forma de goma ligeramente marrón. EM: m/e = 350,5 [M+H]⁺.
- 30

Ejemplo 39

2-{4-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina

- 35 Del modo descrito en el ejemplo 36 se convierte el 3-(2-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (100 mg, 0,41 mmoles), utilizando la 2-cloropirimidina en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (86 mg, 65%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 322,4 [M+H]⁺.
- 40

Ejemplo 40

1-(4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

a) (E)- y/o (Z)-3-fluor-benzaldehído-oxima

- 45 Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el 3-fluorbenzaldehído (6,75 g, 54 mmoles) en lugar del benzaldehído en el compuesto epigrafiado (7,04 g, 93%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (EI): m/e = 139,0 [M].

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-fluor-bencenocarboximidoilo

- 50 Del modo descrito en el ejemplo 1b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-3-fluor-benzaldehído (6,9 g, 50 mmoles) en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-4-benzaldehído en el compuesto epigrafiado (6,3 g, 73%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 173,1 [M].

c) 1-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

- 55 Del modo descrito en el ejemplo 36c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-fluor-bencenocarboximidoilo (3,15 g, 18 mmoles) en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoilo en el compuesto epigrafiado (3,49 g, 88%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 220,3 [M+H]⁺.

d) 2-bromo-1-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

- 60 Del modo descrito en el ejemplo 1d se convierte la 1-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (4,9 g, 23 mmoles) en lugar de la 1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (4,66 g, 69%), que se obtiene en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 296,2/298,2 [M+H]⁺.

e) 3-(3-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 1e se convierte la 2-bromo-1-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (4,58 g, 15 mmoles) en lugar de la 2-bromo-1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (1,99 g, 53%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 242,3 [M-H]⁺.

f) 1-(4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 3-(3-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (100 mg, 0,41 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (84 mg, 57%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 362,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

3-(3-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 40 se convierte el 3-(3-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (100 mg, 0,41 mmoles), utilizando el 1-fluor-4-nitrobenzoceno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (123 mg, 82%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 365,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

3-(3-fluor-fenil)-4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 38 se convierte el 3-(3-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (100 mg, 0,41 mmoles) en lugar del 3-(2-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (8 mg, 6%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 350,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

2-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina

Del modo descrito en el ejemplo 40 se convierte el 3-(3-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (100 mg, 0,41 mmoles), utilizando la 2-cloropirimidina en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (95 mg, 72%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 322,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

1-(4-{4-[3-(3-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

a) oxima del (E)- y/o (Z)-3-bromo-benzaldehído

Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el 3-bromobenzaldehído (27,8 g, 150 mmoles) en lugar del benzaldehído en el compuesto epigrafiado (28,4 g, 95%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 198,9/200,9 [M+H]⁺.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-bromo-bencenocarboximidoilo

Del modo descrito en el ejemplo 1b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-3-bromo-benzaldehído (28,4 g, 142 mmoles) en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-4-benzaldehído en el compuesto epigrafiado (32,8 g, 99%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 233,0/235,0 [M].

c) 1-[3-(3-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 36c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3-bromo-bencenocarboximidoilo (16,4 g, 70 mmoles) en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoilo en el compuesto epigrafiado (16,0 g, 88%), que se obtiene en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 280,1/282,2 [M+H]⁺.

d) 2-bromo-1-[3-(3-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1d se convierte la 1-[3-(3-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (5,3 g, 20 mmoles) en lugar de la 1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (5,2 g, 72%), que se obtiene en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 357,8/359,9 [M+H]⁺.

e) 3-(3-bromo-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 1e se convierte la 2-bromo-1-[3-(3-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (5,1 g, 14 mmoles) en lugar de la 2-bromo-1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (1,85 g, 43%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 302,2/304,1 [M+H]⁺.

f) 1-(4-{4-[3-(3-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 3-(3-bromo-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (91 mg, 0,3 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (84 mg, 67%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 422,1/424,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

3-(3-bromo-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 44 se convierte el 3-(3-bromo-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (91 mg, 0,3 mmoles), utilizando el 1-fluor-4-nitrobenzoceno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (50 mg, 39%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 425,1/427,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 46

1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el 4-fluorbenzaldehído (7,0 g, 56 mmoles) en lugar del benzaldehído en el compuesto epigrafiado (6,4 g, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (EI): m/e = 139,1 [M].

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoilo

- 10 Del modo descrito en el ejemplo 1b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído (9,3 g, 67 mmoles) en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-benzaldehído en el compuesto epigrafiado (10,0 g, 87%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (EI): m/e = 173,0 [M].

c) 1-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

- 15 Del modo descrito en el ejemplo 36c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoilo (5,0 g, 29 mmoles) en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoilo en el compuesto epigrafiado (5,6 g, 89%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 220,3 [M+H]⁺.

d) 2-bromo-1-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

- 20 Del modo descrito en el ejemplo 1d se convierte la 1-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (2,1 g, 9 mmoles) en lugar de la 1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (1,6 g, 58%), que se obtiene en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 374,0/376,1 [M+H]⁺.

e) 3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol

- 25 Del modo descrito en el ejemplo 1e se convierte la 2-bromo-1-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (1,56 g, 5 mmoles) en lugar de la 2-bromo-1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (627 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 244,4 [M+H]⁺.

f) 1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

- 30 Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (97 mg, 0,4 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (71 mg, 49%), que se obtiene en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 362,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 47

3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

- 35 Del modo descrito en el ejemplo 46 se convierte el 3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (97 mg, 0,4 mmoles), utilizando el 1-fluor-4-nitrobenceno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (105 mg, 72%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 365,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

2-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina

- 40 Del modo descrito en el ejemplo 46 se convierte el 3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (97 mg, 0,4 mmoles), utilizando la 2-cloropirimidina en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (75 mg, 58%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 322,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

1-(4-{4-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

a) oxima del (E)- y/o (Z)-4-fluor-benzaldehído

- 50 Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el 4-bromobenzaldehído (2,0 g, 11 mmoles) en lugar del benzaldehído en el compuesto epigrafiado (2,0 g, 94%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 198,0/200,1 [M+H]⁺.

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoilo

- 55 Del modo descrito en el ejemplo 1b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)-4-bromo-benzaldehído (1,95 g, 10 mmoles) en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-benzaldehído en el compuesto epigrafiado (1,8 g, 80%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI): m/e = 233,0/ 234,9 [M].

c) 1-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

- 60 Del modo descrito en el ejemplo 36c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-bromo-bencenocarboximidoilo (2,35 g, 10 mmoles) en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoilo en el compuesto epigrafiado (2,35 g, 84%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 280,1/282,1 [M+H]⁺.

d) 2-bromo-1-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1d se convierte la 1-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (2,49 g, 9 mmoles) en lugar de la 1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (1,49 g, 47%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM: m/e = 358,1/359,9 [M+H]⁺.

5

e) 3-(4-bromo-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 1e se convierte la 2-bromo-1-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (359 mg, 2 mmoles) en lugar de la 2-bromo-1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (184 mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 304,0/306,1 [M+H]⁺.

10

f) 1-(4-{4-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 3-(4-bromo-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (91 mg, 0,3 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (81 mg, 64%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 421,9/ 424,0 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 50

3-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 49 se convierte el 3-(4-bromo-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (91 mg, 0,3 mmoles), utilizando el 1-fluor-4-nitrobenceno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (117 mg, 92%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 425,0/426,9 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 51

2-{4-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina

Del modo descrito en el ejemplo 49 se convierte el 3-(4-bromo-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (61 mg, 0,2 mmoles), utilizando la 2-cloropirimidina en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (56 mg, 73%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 382,0/384,1 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 52

4-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol

Se calienta a 140 °C durante 4 h una mezcla que contiene el 3-(4-bromo-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (61 mg, 0,2 mmoles), bromuro de bencilo (34 mg, 0,2 mmoles) y carbonato potásico (55 mg, 0,4 mmoles) en DMF (1,2 ml). Se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose un sólido amarillo (59 mg). Este se disuelve en 1-metil-2-pirrolidona (1 ml), se le añade tiourea (23 mg, 0,3 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante en el microondas a 150 °C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla, se vierte sobre hidróxido sódico (1 N) y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (11 mg, 14%), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI): m/e = 393,0/ 395,0 [M].

30

35

40

Ejemplo 53

1-(4-{4-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

a) oxima del (E)- y/o (Z)-3,4-difluor-benzaldehído

Del modo descrito en el ejemplo 1a se convierte el 3,4-difluorbenzaldehído (7,4 g, 50 mmoles) en lugar del benzaldehído en el compuesto epigrafiado (7,7 g, 98%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (EI): m/e = 157,0 [M].

45

b) cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3,4-difluor-bencenocarboximidoilo

Del modo descrito en el ejemplo 1b se convierte la oxima del (E)- y/o (Z)- 3,4-difluor-benzaldehído (7,6 g, 48 mmoles) en lugar de la oxima del (E)- y/o (Z)-benzaldehído en el compuesto epigrafiado (6,9 g, 75%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM (EI): m/e = 191,0 [M].

50

c) 1-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 36c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-3,4-difluor-bencenocarboximidoilo (6,78 g, 35 mmoles) en lugar del cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-2-fluor-bencenocarboximidoilo en el compuesto epigrafiado (1,1 g, 13%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (EI): m/e = 237,1 [M].

55

d) 2-bromo-1-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1d se convierte la 1-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (1,69 g, 7 mmoles) en lugar de la 1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (1,18 g, 52%), que se obtiene en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (EI): m/e = 315,2/ 317,2 [M].

60

e) 3-(3,4-difluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 1e se convierte la 2-bromo-1-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-etanona (740 mg, 2,3 mmoles) en lugar de la 2-bromo-1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (365 mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 260,0 [M-H]⁺.

5

f) 1-(4-{4-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 3-(3,4-difluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (78 mg, 0,3 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (43 mg, 43%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 380,3 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 54

3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 53 se convierte el 3-(3,4-difluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (78 mg, 0,3 mmoles), utilizando el 1-fluor-4-nitrobenceno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (89 mg, 76%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 383,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 55

3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 53 se convierte el 3-(3,4-difluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (78 mg, 0,3 mmoles), utilizando el 4-fluorbenzotrifluoruro en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (12 mg, 10%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 406,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 56

2-{4-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina

Del modo descrito en el ejemplo 53 se convierte el 3-(3,4-difluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (78 mg, 0,3 mmoles), utilizando la 2-cloropirimidina en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (48 mg, 47%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 406,3 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 57

1-{4-[2-metil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

a) 5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol

Una solución de la base libre de acetamida (622 mg, 11 mmoles) [recién preparada por tratamiento del HCl de acetamida (3 g) y reparto entre hidróxido sódico (32%, 4 ml) y diclorometano – metanol (10%)] en diclorometano (25 ml) se añade durante un período de 1 h a una solución del 4-(bromoacetil)-5-metil-3-fenil-isoxazol (producto comercial) (1,0 g, 4 mmoles) en diclorometano (5 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla. Se extrae el líquido filtrado resultante con HCl (1 N), se reúnen los extractos acuosos, se basifican con hidróxido sódico y se extraen con diclorometano. Se lavan los extractos orgánicos con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (197 mg, 23%), en forma de sólido blanco. Se purifica el precipitado de la reacción inicial siguiendo el mismo procedimiento anterior, de este modo se obtiene el compuesto epigrafiado (379 mg, 44%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 240,1 [M+H]⁺.

30

35

40

b) 1-{4-[2-metil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol (70 mg, 0,3 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (30 mg, 26%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 358,1 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 58

5-metil-4-[2-metil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 57 se convierte el 5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol (70 mg, 0,3 mmoles), utilizando el 1-fluor-4-nitrobenceno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (38 mg, 36%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 361,4 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 59

5-metil-4-[2-metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 57 se convierte el 5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol (70 mg, 0,3 mmoles), utilizando el 4-fluorbenzotrifluoruro en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (10 mg, 9%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 384,1 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 60

2-[2-metil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina

Del modo descrito en el ejemplo 57 se convierte el 5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol (70 mg, 0,3 mmoles), utilizando la 2-cloropirimidina en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (45 mg, 48%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 318,1 [M+H]⁺.

60

Ejemplo 61

2-[2-ciclopropil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina

a) 4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 57 se convierte el 4-(bromoacetil)-5-metil-3-fenil-isoxazol (producto comercial) (1,5 g, 5 mmoles), utilizando la ciclopropilcarbamidina HCl en lugar de acetamidina HCl, en el compuesto epigrafiado (1,2 g, 85%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 266,3 [M+H]⁺.

b) 2-[2-ciclopropil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina

- 10 Del modo descrito en el ejemplo 60 se convierte el 4-(2-ciclopropil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (70 mg, 0,3 mmoles) en lugar del 5-metil-4-(2-metil-1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (50 mg, 39%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 344,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

- 15 1-{4-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

a) 2-benciloxi-N-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-oxo-etil]-acetamida

- Una solución de 4-(bromoacetil)-5-metil-3-fenil-isoxazol (producto comercial) (7,0 g, 25 mmoles) en cloroformo (30 ml) se añade por goteo a una solución de hexametenotetraamina (3,7 g, 26 mmoles) en cloroformo (55 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose una espuma anaranjada (11,1 g), que se disuelve en metanol (110 ml), después se le añade HCl (conc., 14 ml, 105 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla resultante y se tritura el líquido filtrado con éter de dietilo. Se separa el precipitado resultante y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose una goma marrón (6,0 g), que se disuelve en acetato de etilo (57 ml) y se le añade agua (28 ml). A esta mezcla se le añade el hidrogenocarbonato sódico (4,97 g, 59 mmoles), después se le añade por goteo el cloruro de benciloxiacetilo (4,2 g, 23 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,45 g, 38%), en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 365,0 [M+H]⁺.

b) 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol

- A una solución en reflujo de 2-benciloxi-N-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-oxo-etil]-acetamida (3,35 g, 9 mmoles) en ácido acético (10 ml) se le añade en porciones durante 1,5 h el acetato amónico (14,2 g, 184 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 2 h más y se deja enfriar a temperatura ambiente durante una noche. Después se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,36 g, 74%), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 346,1 [M+H]⁺.

c) 1-{4-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

- 40 Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (60 mg, 0,17 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (17 mg, 21%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 464,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 63

4-[2-benciloximetil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

- 45 Del modo descrito en el ejemplo 63 se convierte el 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (38 mg, 0,11 mmoles), utilizando el 1-fluor-4-nitrobenceno en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (41 mg, 80%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 467,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

4-[2-benciloximetil-1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

- 55 Del modo descrito en el ejemplo 63 se convierte el 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (200 mg, 0,58 mmoles), utilizando el 4-fluorbenzotrifluoruro en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (38 mg, 13%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 490,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 65

4-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo

- 60 Del modo descrito en el ejemplo 63 se convierte el 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,29 mmoles), utilizando la 4-fluorbenzonitrilo en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (106 mg, 82%), que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: m/e = 447,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 66

2-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina

5 Del modo descrito en el ejemplo 63 se convierte el 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (60 mg, 0,17 mmoles), utilizando la 2-cloropirimidina en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (30 mg, 41%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 424,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

4-(1-bencil-2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol

10 Del modo descrito en el ejemplo 34 se convierte el 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (100 mg, 79%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 436,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

4-[2-benciloximetil-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

15 Del modo descrito en el ejemplo 67 se convierte el 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,29 mmoles), utilizando la 3-(clorometil)-5-metil-isoxazol en lugar de bromuro de bencilo en el compuesto epigrafiado (80 mg, 63%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 441,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 69

20 5-metil-4-[1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

a) 5-metil-3-fenil-4-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol

25 Del modo descrito en el ejemplo 57 se convierte el 4-(bromoacetil)-5-metil-3-fenil-isoxazol (producto comercial) (1,0 g, 4 mmoles), utilizando la benzamida HCl en lugar de acetamida HCl, en el compuesto epigrafiado (992 mg, 92%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 302,1 [M+H]⁺.

b) 5-metil-4-[1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

30 Del modo descrito en el ejemplo 68 se convierte el 5-metil-3-fenil-4-(2-fenil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol (100 mg, 0,33 mmoles) en lugar del 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (43 mg, 33%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 397,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 70

5-metil-3-fenil-4-(1-p-tolil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol

35 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles), empleando el ácido 4-metilfenilfenilborónico (120 mg, 0,88 mmoles) en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (84 mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 316,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

N-ciclopropilmetil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

40 a) 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de etilo
Del modo descrito en el ejemplo 1 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (2,25 g, 10,0 mmoles), empleando el 4-fluorbenzoato de etilo (1,54 g, 10,0 mmoles) en lugar del 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (2,68 g, 72%), que se obtiene en forma de aceite marrón. EM: m/e = 374,1 [M+H]⁺.

b) ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico

45 A una solución de 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de etilo (1,50 g, 4,0 mmoles) en THF (20 ml) se le añade una solución de hidróxido de litio monohidratado (0,5 g, 12 mmoles) en agua (10 ml). Se concentra la mezcla, se acidifica y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,38 g, 99%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 346,1 [M+H]⁺.

c) N-ciclopropilmetil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

50 A una solución de ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (85,9 mg, 0,45 mmoles) y N-hidroxibenzotriazol (60,7 mg, 0,45 mmoles) y después se añade la ciclopropilmetilamina (26 mg, 0,36 mmoles) y la trietilamina (75 mg, 0,75 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Por purificación mediante HPLC preparativa en fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/ agua [0,1% de NH₃ acuoso (del 25%)] se obtiene el compuesto epigrafiado (14 mg, 13%) en forma de sólido blanco. EM m/e = 398,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-prop-2-inil-benzamida

55 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la prop-2-inilamina en lugar de la ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (15 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 382,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 73

4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la 3-morfolin-4-il-propilamina en lugar de la ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (13 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 472,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 74

N-ciclopropil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

- 10 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la ciclopropilamina en lugar de la ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (14 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 384,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

N-ciclobutil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

- 15 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la ciclobutilamina en lugar de ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (13 mg, 11%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 398,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 76

N-ciclopentil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

- 20 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la ciclopentilamina en lugar de ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (14 mg, 11%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 413,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida

- 25 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la tetrahidro-piran-4-ilamina en lugar de la ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (16 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 428,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida

- 35 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la piridin-3-ilamina en lugar de ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (15 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 436,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 79

4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-piridin-4-ilmetil-benzamida

- 40 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la piridin-4-ilamina en lugar de la ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (13 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 436,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

N-(3-fluor-fenil)-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

- 45 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), empleando la 3-fluorfenilamina en lugar de la ciclopropilmetilamina, en el compuesto epigrafiado (13 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 438,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 81

4-[1-(3-etoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

- 50 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (68 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3-etoxifenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (8 mg, 7%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 346,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

5-metil-4-[1-(3-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

- 60 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,44 mmoles), empleando el ácido 3-nitrofenilborónico (120 mg, 0,88 mmoles) en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (113 mg, 73%), que se obtiene en forma de espuma ligeramente amarilla. EM: m/e = 347,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

N-ciclopropilmetil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

a) 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de etilo

5 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (2,25 g, 10,0 mmoles), empleando el ácido 3-etoxicarbonilfenilborónico (2,89 g, 15 mmoles), en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, después de la purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 50:50) en el compuesto epigrafiado (1,9 g, 52%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 374,1[M+H]⁺.

10 b) ácido 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico

Del modo descrito en el ejemplo 71b se convierte el 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de etilo (1,5 g, 4,0 mmoles) en el compuesto epigrafiado (1,38 g, 99%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 346,1[M+H]⁺.

15 c) N-ciclopropilmetil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el ácido 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles), en lugar de l ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (50 mg, 43%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 399,1 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 84

N-ciclopropil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclopropilamina, utilizando el ácido 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (53 mg, 47%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 385,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

N-ciclobutil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

30 Del modo descrito en el ejemplo 71 se convierte la ciclobutilamina, empleando el ácido 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (52 mg, 45%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 399,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 86

N-ciclopentil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

35 Del modo descrito en el ejemplo 71 se convierte la ciclopentilamina, utilizando el ácido 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (49 mg, 41%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 413,0 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 87

3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahydro-piran-4-il)-benzamida

45 Del modo descrito en el ejemplo 71 se convierte la tetrahydro-piran-4-ilamina, utilizando el ácido 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (52 mg, 42%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 413,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

4-[1-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

50 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (68,2 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 2-clorofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (11 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 336,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

4-[1-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

55 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (68,2 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 2-bromofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (12 mg, 11%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 381,5[M+H]⁺.

Ejemplo 90

60 N-ciclopropilmetil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

a) 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo

65 Del modo descrito en el ejemplo 1 se convierte el 2-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (2,25 g, 10,0 mmoles), empleando el 2-fluorbenzoato de metilo (1,54 g, 10,0 mmoles) en lugar del 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (1,47 g, 39%), que se obtiene en forma de aceite marrón. EM: m/e = 360,1 [M+H]⁺.

b) ácido 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico

Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte el 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo (1,5 g, 4,0 mmoles) en el compuesto epigrafiado (1,38 g, 99%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM m/e = 346,1 [M+H]⁺.

5

c) N-ciclopropilmetil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71 c se convierte el ácido 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en el compuesto epigrafiado (43 mg, 37%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM m/e = 399,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 91

2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-prop-2-inil-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71 se convierte la prop-2-inilamina, empleando el ácido 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (28 mg, 25%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 383,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 92

N-ciclobutil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71 se convierte la ciclobutilamina, empleando el ácido 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (53 mg, 46%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 399,1 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 93

N-ciclopentil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71 se convierte la ciclopentilamina, empleando el ácido 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (48 mg, 40%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 413,1 [M+H]⁺.

25

30

Ejemplo 94

2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahydro-piran-4-il)-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71 se convierte la tetrahydro-piran-4-ilamina, empleando el ácido 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (47 mg, 37%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 429,1 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 95

4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de etilo

Del modo descrito en el ejemplo 1 se convierte el 3-(3-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (3,89 g, 16,0 mmoles), empleando el 3-fluorbenzoato de etilo en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (3,34 g, 53%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 391,9[M+H]⁺.

40

Ejemplo 96

N-ciclopropilmetil-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

a) ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico

Del modo descrito en el ejemplo 71b se convierte el 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de etilo (3,2 g, 8,2 mmoles) en el compuesto epigrafiado (2,82 g, 95%), que se obtiene en forma de sólido amarillo mate. EM m/e = 363,1 [M+H]⁺.

50

b) N-ciclopropilmetil-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclopropilmetilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (59 mg, 52%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 417,0 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 97

4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-prop-2-inil-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la prop-2-inilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (42 mg, 38%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 401,0 [M+H]⁺.

60

65

Ejemplo 98

N-ciclopropil-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

- 5 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclopropilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (30 mg, 27%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 403,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

N-ciclobutil-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

- 10 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclobutilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (43 mg, 35%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 417,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 100

N-ciclopentil-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

- 15 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclopentilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (15 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 431,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 101

4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida

- 25 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la 2-hidroxi-etilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (34 mg, 30%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 407,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 102

4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida

- 30 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la 2-morfolin-4-il-etilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (14 mg, 11%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 476,1 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 103

4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida

- 40 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la 3-morfolin-4-il-propilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (24 mg, 18%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 490,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamida

- 45 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la 2-(1H-imidazol-4-il)-etilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (62 mg, 50%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 455,1 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 105

4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-furan-2-ilmetil-benzamida

- 55 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la furan-2-ilmetilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (44 mg, 36%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 443,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 106

4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-piridin-2-ilmetil-benzamida

- 60 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la piridin-2-ilmetilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (16 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 454,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 107

N-(3-fluor-fenil)-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

5 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la 3-fluor-fenilamina, empleando el ácido 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (46 mg, 37%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 457,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 108

10 N-ciclopropilmetil-3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

a) 3-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de etilo

15 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 3-(3-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-isoxazol (2,43 g, 10 mmoles), empleando el ácido de 3-etoxicarbonilfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo: hexano = 20:10) en el compuesto epigrafiado (1,26 mg, 32%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 392,1 [M+H]⁺.

b) ácido 3-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico

20 Del modo descrito en el ejemplo 71b se convierte el 3-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de etilo (1,25 g, 3,0 mmoles) en el compuesto epigrafiado (0,54 g, 50%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM m/e = 363,1 [M+H]⁺.

b) N-ciclopropilmetil-3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

25 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclopropilmetilamina, empleando el ácido 3-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (56 mg, 48%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 417,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 109

30 N-ciclopropil-3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclopropilamina, empleando el ácido 3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (42 mg, 38%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 403,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 110

35 N-ciclobutil-3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

40 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclobutilamina, empleando el ácido 3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (44 mg, 38%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 417,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

45 N-ciclopentil-3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclopentilamina, empleando el ácido 3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (70 mg, 59%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 431,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 112

50 3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida

55 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la tetrahidro-piran-4-ilamina, empleando el ácido 3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (56 mg, 49%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 447,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 113

60 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-piridin-3-ilmetil-benzamida

Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la piridin-3-ilamina, empleando el ácido 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (100 mg, 0,28 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (16 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 453,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol

5 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 4-fluorfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (10 mg, 10%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 338,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 115

4-[1-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol

10 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 4-bromofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (15 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 399,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 116

4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzonitrilo

15 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 4-cianofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (13 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 345,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 117

4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridina

20 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 4-piridilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (18 mg, 19%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 321,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-(1-m-tolil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol

25 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido m-tolilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (17 mg, 17%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 334,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(3-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol

35 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3-fluorfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (13 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 338,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 120

4-[1-(3-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol

40 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3-clorofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (5 mg, 4%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 354,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 121

4-[1-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol

45 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3-bromofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (14 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 399,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 122

3-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzonitrilo

50 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3-cianofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (13 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 345,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 123

3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(3-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

55 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (72,9 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3-trifluormetilfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (13 mg, 11%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 388,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 124

3-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridina

60 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3-piridilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (18 mg, 19%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 321,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 125

4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo

5 Del modo descrito en el ejemplo 1 se convierte el 3, 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluorfenil)-isoxazol (100 mg, 0,41 mmoles), empleando el 4-fluorbenzoato de metilo (1,54 g, 10,0 mmoles) en lugar de la 4-fluoracetofenona, en el compuesto epigrafiado (56 mg, 36%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 377,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

10 N-ciclopentil-4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

a) ácido 4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico

15 Del modo descrito en el ejemplo 71b se convierte el 4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo (70 mg, 0,2 mmoles) en el compuesto epigrafiado (56 mg, 84%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM m/e = 363,1 [M+H]⁺.

b) N-ciclopentil-4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida

20 Del modo descrito en el ejemplo 71c se convierte la ciclopentilamina, empleando el ácido 4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoico (56 mg, 0,17 mmoles) en lugar del ácido 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoico, en el compuesto epigrafiado (54 mg, 76%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 430,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 127

3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(2-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

25 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluor-fenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 2-trifluormetilfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (19 mg, 16%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 388,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 128

4-[1-(3,4-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol

30 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(4-fluor-fenil)-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3,4-difluorfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (16 mg, 15%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 356,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 129

4-[1-(3,5-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol

35 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-(fluor-fenil)-isoxazol (72,9 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3,5-difluorfenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (14 mg, 13%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 356,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 130

4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol

40 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 3,5-diclorofenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (16 mg, 14%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 389,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 131

3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-metil-3-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

50 Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (73 mg, 0,3 mmoles), empleando el ácido 4-metil-5-nitro-fenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (14 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 379,2[M+H]⁺.

Ejemplo 132

1-(4-{4-[5-etil-3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

55 De modo descrito en el ejemplo 1f se convierte la 4-fluoracetofenona, empleando el 5-etil-3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-isoxazol (100 mg, 0,39 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol, en el compuesto epigrafiado (63 mg, 43%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 362,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

5-etil-3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-trifluormetil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

60 Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 1-fluor-4-trifluormetil-benceno, empleando el 5-etil-3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-isoxazol (100 mg, 0,39 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (52 mg, 33%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 402,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 134

5-etil-3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 1-fluor-4-nitro-benceno, empleando el 5-etil-3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-isoxazol (100 mg, 0,39 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (43 mg, 28%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 379,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona

10 a) 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de etilo

A una solución de cloruro de N-hidroxibencenocarboximidoilo (Tetrahedron Letters 47, 1457, 2006; 500 mg, 3,21 mmoles) y ciclopropil-propinoato de etilo (Organic Syntheses, 66, 173, 1988; 515 mg, 3,21 mmoles) en éter de dietilo (5 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 2 min la trietilamina (0,54 ml, 3,86 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a esta temperatura durante 3 d. Se diluye la suspensión resultante con éter de metilo y tert-butilo (5 ml) y agua (10 ml). Se extrae la fase acuosa con éter de metilo y tert-butilo (10 ml) y se lavan las fases orgánicas con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se seca con sulfato sódico y por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 98:2 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (414 mg, 50%) en forma de líquido incoloro. EM: m/e = 258,1[M+H]⁺.

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

A una solución de 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de etilo (408 mg, 1,58 mmoles) en etanol (4 ml) se le añade hidróxido sódico acuoso (1 N, 3,17 ml, 3,17 mmoles) y se agita la mezcla a 80°C durante 3 h. Se elimina el etanol por destilación, se diluye el residuo con agua (5 ml) y se acidifica con HCl acuoso (1N) hasta pH = 1. Se filtra la suspensión resultante y se lava con agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado (314 mg, 86%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 230,3[M+H]⁺.

c) metoxi-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

Se enfría a 0°C una mezcla ácido de 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (3,72 g, 16 mmoles), clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (2,53 g, 26 mmoles), N-metilmorfolina (2,85 ml, 26 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (198 mg, 2 mmoles) en diclorometano (50 ml) y DMF (10 ml). Después se añade la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,73 g, 19 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre ácido clorhídrico (1 N) y se extrae con acetato de etilo. Luego se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran, quedando un aceite ligeramente amarillo. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) se obtiene el compuesto epigrafiado (4,03 g, 91%), en forma de aceite incoloro. EM: m/e = 273,0 [M+H]⁺.

d) 1-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona

A una solución de la metoxi-metil-amida del ácido 5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (4,00 g, 14,7 mmoles) en THF (42 ml) enfriada a -78 °C se le añade por goteo a -78°C durante 5 min una solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en éter de dietilo, 9,80 ml, 29,4 mmoles). Se retira el baño de enfriamiento y se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después se enfría de nuevo la mezcla reaccionante a -78 °C, se diluye con una solución saturada de cloruro amónico (50 ml), se deja calentar a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Luego se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (3,2 g, 94%), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 228,3 [M+H]⁺.

e) 2-bromo-1-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona

A una solución de la 1-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona (3,34 g, 14,6 mmoles) en tetracloruro de carbono (9,7 ml) y AcOH (0,4 ml) a 48 °C se le añade una solución de bromo (0,79 ml, 14,6 mmoles) en tetracloruro de carbono (7,8 ml) durante 10 min manteniendo la temperatura por debajo de 50 °C. Una vez finalizada la adición se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte sobre agua-hielo (50 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Luego se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo: de 100:0 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (4,29 g, 95%), en forma de sólido blanco mate. EM m/e (EI) = 305,0/307,0 [M].

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

Del modo descrito en el ejemplo 1e se convierte la 2-bromo-1-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona (2,0 g, 7 mmoles) en lugar de la 2-bromo-1-(3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona en el compuesto epigrafiado (0,7 g, 43%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 252,1 [M+H]⁺.

g) 1-(4-{4-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 5-ciclopropil-4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol (75 mg, 0,3 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (64 mg, 58%), que se obtiene en forma de goma amarilla. EM: m/e = 370,0 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 136

5-ciclopropil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 13 se convierte el 5-ciclopropil-4-(1H-imidazol-4-il)-3-fenil-isoxazol (75 mg, 0,3 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol en el compuesto epigrafiado (89 mg, 80%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 373,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 137

[3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol-5-il]-metanol

15

a) 5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de metilo

Del modo descrito en el ejemplo 36c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-bencenocarboximidoilo (14,04 g, 90 mmoles), empleando el ácido 4-metoxi-3-oxo-butirato de metilo en lugar de acetilacetona en el compuesto epigrafiado en bruto (18,76 g), que se obtiene en forma de sólido blanco mate y se utiliza directamente para el paso siguiente sin más purificación.

20

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

Del modo descrito en el ejemplo 71b se convierte el 5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-carboxilato de metilo (18,7 g, 76 mmoles) en el compuesto epigrafiado (12,87 g, 73% de los dos pasos), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 232,0 [M+H]⁺.

25

c) cloruro del ácido 5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico

Se calienta a 60 °C durante 3 h una suspensión del ácido 5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (10,0 g, 43,0 mmoles) en cloruro de tionilo (20 ml). Se concentra la mezcla a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (11,16 g, 100%), en forma de líquido ligeramente amarillo. Se utiliza directamente el producto en bruto para el paso siguiente sin más purificación.

30

d) 2-bromo-1-(5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)etanona

A una solución del cloruro del ácido 5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico (11,16 g, 44 mmoles) en éter seco (350 ml) se le añade una solución de diazometano en éter (0,1 N, 100 ml) a la temperatura del baño de hielo de enfriamiento. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Después se añade por goteo una solución acuosa de ácido bromhídrico (>40 % en peso, 100 ml) a la solución reaccionante a la temperatura del baño de hielo de enfriamiento. Una vez finalizada la adición, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con éter. Se reúnen los extractos etéreos, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (12,83 g, 94%), en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 310,0/311,9 [M+H]⁺.

35

40

e) 3-fenil-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metoximetil-isoxazol

En atmósfera de nitrógeno se calienta a 170 °C durante 3 h una solución de 2-bromo-1-(5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)etanona (12,8 g, 41 mmoles) en formamida (30 ml). Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente se le añade una solución saturada de bicarbonato potásico (200 ml). Se filtra el precipitado formado, se lava con éter y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,27 g, 70%), en forma de sólido marrón. EM: m/e = 255,9 [M+H]⁺.

45

f) 1-(4-{4-[3-fenil-5-metoximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 3-fenil-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metoximetil-isoxazol (38,2 mg, 0,15 mmoles), empleando el ácido fenilborónico en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, mediante HPLC preparativa, en el compuesto epigrafiado (30,0 mg, 61%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 332,0 [M+H]⁺.

50

g) [3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol-5-il]-metanol

A una solución agitada de la 1-(4-{4-[3-fenil-5-metoximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona (147 mg, 0,44 mmoles) en diclorometano seco (4 ml) se le añade lentamente el tribromuro de boro (334 mg, 1,33 mmoles) a la temperatura de un baño de enfriamiento de hielo seco-acetona. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla resultante a -78 °C durante 15 min y después se deja calentar a temperatura ambiente durante 35 min. Se interrumpe la reacción con una solución saturada de bicarbonato potásico. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano y acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado (98 mg, 70%), en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 318,0 [M+H]⁺.

55

60

Ejemplo 138

{3-fenil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol-5-il}-metanol

- a) 5-metoximetil-3-fenil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il] isoxazol
 5 Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 3-fenil-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metoximetil-isoxazol (127,6 mg, 0,50 mmoles), empleando el 1-fluor-4-trifluorometil-benceno en lugar de la 1-(4-fluorfenil)-etanona, en el compuesto epigrafiado (125 mg, 63%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 400,1 [M+H]⁺.
- b) {3-fenil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol-5-il}-metanol
 10 Del modo descrito en el ejemplo 137g se convierte el 5-metoximetil-3-fenil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]isoxazol (200 mg, 0,5 mmoles) en el compuesto epigrafiado (146 mg, 81%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 386,3[M+H]⁺.

Ejemplo 139

- 15 4-[4-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo

- a) 4-[4-(5-metoximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]benzonitrilo
 Del modo descrito en el ejemplo 1f se convierte el 3-fenil-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metoximetil-isoxazol (128 mg, 0,50 mmoles), empleando el 4-fluorbenzonitrilo en lugar de la 1-(4-fluorfenil)-etanona, en el compuesto epigrafiado (75 mg, 42%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 357,0[M+H]⁺.
- b) 4-[4-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo
 Del modo descrito en el ejemplo 137g se convierte la 1-(4-{4-[3-fenil-5-metoximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona (178 mg, 0,5 mmoles) en el compuesto epigrafiado (140 mg, 83%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 343,4[M+H]⁺.
- 25

Ejemplo 140

1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

- 30 A una solución agitada de la 1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona (239 mg, 0,61 mmoles) en diclorometano seco (4 ml) se le añade lentamente el tribromuro de boro (0,17 ml, 0,3 mmoles) a la temperatura de un baño de enfriamiento de hielo seco-acetona. Una vez finalizada la adición se agita la mezcla resultante a -78°C durante 15 min y a -15°C durante 35 min, después se deja calentar a temperatura ambiente durante 20 min. Se interrumpe la reacción con una solución saturada de bicarbonato potásico (30 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano y acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante HPLC preparativa se obtiene el compuesto epigrafiado (35 mg, 15%), en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 378,0 [M+H]⁺.
- 35

Ejemplo 141

{3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol-5-il}-metanol

- 40 Del modo descrito en el ejemplo 140 se convierte el 3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol (417 mg, 1,13 mmoles), en lugar de la 1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona, en el compuesto epigrafiado (460 mg, 95%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 403,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 142

- 45 1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

- a) 3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-carboxilato de metilo
 Del modo descrito en el ejemplo 36c se convierte el cloruro de (E)- y/o (Z)-N-hidroxi-4-fluor-bencenocarboximidoílo (12,1 g, 70 mmoles), empleando el 4-metoxi-3-oxo-butarato de metilo en lugar de acetilacetona, en el compuesto epigrafiado (13,8 g, 74%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 266,0 [M+H]⁺.
- 50
- b) ácido 3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-carboxílico
 Del modo descrito en el ejemplo 71b se convierte el 3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-carboxilato de metilo (13,8 g, 52,3 mmoles) en el compuesto epigrafiado (12,1 g, 92%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 252,0 [M+H]⁺.
- 55

c) cloruro del ácido 3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-carboxílico

- A una suspensión del ácido 3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-carboxílico (2,51 g, 10,0 mmoles) en cloruro de tionilo (4,0 ml) se le añaden dos gotas de DMF y se calienta la mezcla reaccionante resultante a 60 °C durante 3 h.
 60 Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (2,7 g, 100%), en forma de líquido ligeramente amarillo, que se utiliza directamente para el paso siguiente sin más purificación.

d) 2-bromo-1-[3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-il]etanona

A una solución del cloruro del ácido 3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-carboxílico (2,7 g, 10,0 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml) se le añade una solución de diazometano en éter (0,1 N, 100 ml) a la temperatura de un baño de enfriamiento de hielo. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1,5 h y se deja en reposo en el congelador a 0°C durante una noche. Se añade una solución acuosa de ácido bromhídrico (>40 % en peso, 70 ml) a la solución reaccionante a la temperatura de un baño de hielo de enfriamiento. Una vez finalizada la adición, la mezcla resultante se agita a 0 °C durante 0,5 h, después se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1,5 h. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con éter. Se reúnen las fases etéreas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en bruto (3,8 g), en forma de líquido ligeramente amarillo. EM: m/e = 328,0/330,4 [M+H]⁺.

e) 3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metoximetil-isoxazol

Una solución de 2-bromo-1-[3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-il]etanona (3,7 g) en formamida (20 ml) se calienta a 150 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade una solución saturada de bicarbonato potásico (40 ml). Se filtra el precipitado formado, se lava con agua, acetato de etilo frío y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,82 g, 72% de los pasos d y e), en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 274,3 [M+H]⁺.

f) 1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona

Se agita a 120 °C durante 16 h una mezcla de 3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metoximetil-isoxazol (273 mg, 1,0 mmol), 1-(4-fluorfenil)-etanona (212 mg, 1,5 mmoles), y carbonato potásico (276 mg, 2,0 mmoles) en DMF (4 ml). Se enfría la solución resultante a temperatura ambiente, se vierte sobre agua fría y se agita durante 15 min. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con agua, hexano y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (330 mg, 79%), en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 392,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 143

3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 142f se convierte el 3-(4-fluor-fenil)-4-(1H-imidazol-4-il)-5-metoximetil-isoxazol (546 mg, 2,0 mmoles), empleando el 1-fluor-4-trifluorometilbenceno en lugar de la 1-(4-fluorfenil)-etanona, en el compuesto epigrafiado (520 mg, 57%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 418,4[M+H]⁺.

Ejemplo 144

4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-fenil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo

a) 4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo

A una solución de 4-(bromoacetil)-5-metil-3-fenilisoxazol (producto comercial) (6,0 g, 210 mmoles) en DMSO (40 ml) se le añade agua (0,4 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche y se concentra la mezcla. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50) se obtiene un compuesto (3,79 g), en forma de espuma amarilla. A una mezcla de acetato amónico (3,77 g, 16 mmoles) en una mezcla de agua (4 ml) y acetonitrilo (40 ml) se le añade a 0 °C el 2-hidroxi-2-metoxiacetato de metilo (7,77 g, 65 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) y a esta mezcla resultante se le añade la espuma amarilla (3,77 g) durante 2 min. Se agita la mezcla resultante a 0 °C durante 1,5 h y después se calienta a temperatura ambiente durante 30 min. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran, quedando un sólido anaranjado. Durante la extracción se forma un precipitado, que se separa por filtración y se lava con agua, después se disuelve en acetato de etilo, se seca con sulfato magnésico y se concentra, dejando un sólido blanco. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,67 g, 58%), en forma de sólido blanco. EM: m/e = 284,0 [M+H]⁺.

b) 4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-fenil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo

Del modo descrito en el ejemplo 3 se convierte el 4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,44 mmoles) en lugar del 4-(1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol, empleando el ácido fenilfenilborónico (86 mg, 0,71 mmoles) en lugar del ácido 4-fluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (815 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 360,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 145

4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

A una solución de 5-metil-3-fenil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol (950 mg, 2,6 mmoles) en THF (50 ml) se le añade a -78 °C el BuLi (1,6 M en hexano, 2,4 ml, 3,9 mmoles), se deja calentar la mezcla resultante hasta -25 °C durante 20 min y se enfría de nuevo a -78 °C. Se le añade cloroformiato de etilo (474 mg, 4,4 mmoles) y se deja calentar la mezcla resultante a -25 °C durante 3 h y después se calienta a 0 °C, entonces se le añade agua. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo, luego se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera y se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (232 mg, 18%), en forma de espuma blanca mate. EM: m/e = 442,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 146

4-(2-benciloximetil-1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 144b se convierte el 4-(2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,29 mmoles) en lugar del 4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo en el compuesto epigrafiado (8,8 mg, 7%), que se obtiene en forma de goma incolora. EM: m/e = 422,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 147

[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-metanol

A una solución del 4-[2-benciloximetil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (200 mg, 0,43 mmoles) en DCM (10 ml) se le añade a 0 °C el ácido trifluoracético (0,98 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (0,06 ml) y se agita vigorosamente la mezcla resultante durante 3 h. Después se vierte la mezcla sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se agita durante 30 min. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (91 mg, 56%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 377,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 148

4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

A una solución de [4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-metanol (50 mg, 0,13 mmoles) en DCM (5 ml) se le añade a 0 °C la trietilamina (92,6 µl, 0,66 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (30,97 µl, 0,40 mmoles) y se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h, después se agita durante 2 h más. Se vierte la mezcla sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (37 mg, 70%), en forma de espuma amarilla. EM: m/e = 395,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 149

4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-carbaldehído

A una solución de [4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-metanol (50 mg, 0,13 mmoles) en DCM (3 ml) se le añade óxido de manganeso (IV) (46 mg, 0,5 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 h. Se filtra la mezcla a través de Dicalite y se lava con DCM. Se añade otra parte alícuota de óxido de manganeso (IV) (46 mg, 0,5 mmoles) y se agita la mezcla durante una noche y entonces se añade otra parte alícuota de óxido de manganeso (IV) (120 mg, 1,3 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 h. Se filtra la mezcla a través de Dicalite, se lava con DCM y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (16,4 mg, 33%), en forma de goma amarilla. EM: m/e = 375,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 150

4-[2-metoximetil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

A una solución de 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (50 mg, 0,13 mmoles) en metanol (1 ml) se le añade una solución de metóxido sódico (5,4 M en MeOH, 23,5 µl, 0,13 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Después se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (27 mg, 55%), en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 391,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 151

4-[2-etoximetil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 150 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (50 mg, 0,13 mmoles), empleando etóxido sódico en etanol en lugar de metóxido sódico en metanol, en el compuesto epigrafiado (47 mg, 92%), que se obtiene en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 405,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 152

[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetil]-(3-morfolin-4-il-propil)-amina

A una solución de 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (50 mg, 0,13 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade la 4-(3-aminopropil)morfolina (36,5 mg, 0,25 mmoles) y KI (4,2 mg, 0,03 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 80 °C durante 2 h. Se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y agua, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, diclorometano:metanol = de 100:0 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (47 mg, 74%), en forma de goma amarilla. EM: m/e = 503,4 [M+H]⁺.

Ejemplo 153

5-metil-4-[2-(4-metil-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol

Se añade una solución de 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (50 mg, 0,13 mmoles) en DMF (0,5 ml) a una suspensión de NaH (al 55% en aceite, 5,5 mg, 0,13 mmoles) en DMF (0,5 ml) que contiene el alcohol 4-metilbencilico (15,5 mg, 0,13 mmoles) en DMF (0,5 ml) y se agita la mezcla resultante a

temperatura ambiente durante 2 h. Después se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y agua, se secan con sulfato magnésico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (11,6 mg, 19%), en forma de goma amarilla. EM: m/e = 481,3 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 154

4-[2-(4-fluor-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 153 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (50 mg, 0,13 mmoles), empleando alcohol 4-fluorobencílico en lugar de alcohol 4-metilbencílico, en el compuesto epigrafiado (22 mg, 36%), que se obtiene en forma de goma amarilla. EM: m/e = 485,5 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 155

4-[2-(4-cloro-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 153 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando el alcohol 4-clorobencílico en lugar de alcohol 4-metilbencílico, en el compuesto epigrafiado (28 mg, 22%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 501,3 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 156

4-[2-(4-bromo-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 153 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando el alcohol 4-bromobencílico en lugar de alcohol 4-metilbencílico, en el compuesto epigrafiado (21 mg, 15%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 545,3/547,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 157

4-[2-(3-cloro-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 153 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando el alcohol 3-clorobencílico y KI (8,4 mg, 0,05 mmoles) en lugar del alcohol 4-metilbencílico, en el compuesto epigrafiado (76 mg, 60%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 501,4 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 158

4-[2-(3-fluor-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 157 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando el alcohol 3-fluorobencílico en lugar del alcohol 3-clorobencílico, en el compuesto epigrafiado (70 mg, 57%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 485,5 [M+H]⁺.

35

Ejemplo 159

4-[2-(3-bromo-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 157 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando el alcohol 3-bromobencílico en lugar del alcohol 3-clorobencílico, en el compuesto epigrafiado (84 mg, 61%), que se obtiene en forma de goma ligeramente amarilla. EM: m/e = 545,3/547,3 [M+H]⁺.

40

Ejemplo 160

4-[2-(2-fluor-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol

Del modo descrito en el ejemplo 157 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando alcohol 2-fluorobencílico en lugar del alcohol 3-clorobencílico, en el compuesto epigrafiado (75 mg, 61%), que se obtiene en forma de espuma ligeramente amarilla. EM: m/e = 485,5 [M+H]⁺.

50

Ejemplo 161

2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina

Del modo descrito en el ejemplo 157 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando la 2-(hidroximetil)piridina en lugar del alcohol 3-clorobencílico, en el compuesto epigrafiado (75 mg, 56%), que se obtiene en forma de espuma ligeramente amarilla. EM: m/e = 468,5 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 162

2-metil-6-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina

Del modo descrito en el ejemplo 157 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando el 6-metil-2-piridinametanol en lugar del alcohol 3-clorobencílico, en el

60

compuesto epigrafiado (72 mg, 53%), que se obtiene en forma de espuma ligeramente amarilla. EM: m/e = 482,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 163

5 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina

Del modo descrito en el ejemplo 157 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando la 3-(hidroximetil)piridina en lugar del alcohol 3-clorobencílico, en el compuesto epigrafiado (89 mg, 75%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 468,0 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 164

5-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-2-trifluorometil-piridina

Del modo descrito en el ejemplo 157 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando el 6-(trifluorometil)piridina-3-metanol en lugar del alcohol 3-clorobencílico, en el compuesto epigrafiado (72 mg, 53%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 536,5 [M+H]⁺.

15

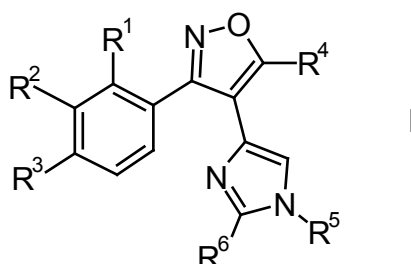
Ejemplo 165

4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina

20 Del modo descrito en el ejemplo 157 se convierte el 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol (100 mg, 0,25 mmoles), empleando la 4-(hidroximetil)piridina en lugar del alcohol 3-clorobencílico, en el compuesto epigrafiado (43 mg, 36%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 468,1 [M+H]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I:



- 5 en la que
de R¹ a R³ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno;
R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₇, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁-C₇ o alquilo C₁-C₇ sustituido por hidroxilo;
R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo, que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes
10 elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, alquilsulfanilo
C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, -C(O)-alquilo C₁-C₇, -C(O)-O-alquilo C₁-C₇, -NH-C(O)-O-alquilo
C₁-C₇ o -C(O)-NH-R', en el que R' es alquilo C₂-C₇ o alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, o es
-(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₇, -(CH₂)_n-heterociclilo, -(CH₂)_n-heteroarilo o -(CH₂)_n-arilo, opcionalmente sustituido
por halógeno;
R⁶ es hidrógeno, -C(O)H, -(CH₂)_n-O-alquilo C₁-C₇, -C(O)O-alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por hidroxilo
15 halógeno, o es cicloalquilo C₃-C₇, arilo, o es -(CH₂)_n-O-CH₂-arilo, opcionalmente sustituido por halógeno o
alquilo C₁-C₇, o es -(CH₂)_n-O-CH₂-heteroarilo, opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo C₁-C₇ o alquilo
C₁-C₇ sustituido por halógeno, o es -(CH₂)_n-NH-(CH₂)_o-heterociclilo;
n es 0, 1, 2 ó 3;
m es 0 ó 1;
20 o es 1, 2 ó 3;
en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo,
donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal
como átomos de N, O o S;
y en donde heteroarilo significa un anillo de 5 o 6 miembros no aromático que contiene de uno a tres
25 heteroátomos, tal como átomos de N, O o S;
así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente
aceptables.

- 30 2. Un compuesto de la fórmula I de reivindicación 1, en la que
de R¹ a R³ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno;
R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₇;
R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones opcionalmente sustituido por uno o más halógeno,
ciano, nitro, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇, alquilsulfanilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, -(CO)-
alquilo C₁-C₇, -(CO)-O-alquilo C₁-C₇,
35 -NH-(CO)-O-alquilo C₁-C₇; R⁶ es hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₇, arilo o alquilo C₁-C₇ opcionalmente sustituido
por alcoxi C₁-C₇-arilo;
m es 0 ó 1;
en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y
donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal
40 como átomos de N, O o S;
así como las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 45 3. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo
o -(CH₂)_m-heteroarilo que está sin sustituir,
en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y
donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal
como átomos de N, O o S.

- 50 4. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 3, que se eligen entre el grupo
formado por:
5-metil-3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol,
2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridina,
2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-piridina,
2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina,
55 4-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol,

2-{4-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina,
 2-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina,
 2-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina,
 2-{4-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina,
 5 4-(1-bencil-1H-imidazol-4-il)-3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol,
 2-{4-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-pirimidina,
 2-[2-metil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina,
 2-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-pirimidina,
 4-(1-bencil-2-benciloximetil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 10 4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridina,
 3-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-piridina,
 [3-fenil-4-(1-fenil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol-5-il]-metanol,
 4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-fenil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo o
 4-(2-benciloximetil-1-fenil-1H-imidazol-4-il)-5-metil-3-fenil-isoxazol.

15 5. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S.

6. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 5, dichos derivados se eligen entre el grupo formado por:

25 4-[1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(3-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(3-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 30 4-[1-(3,4-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(3,5-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(3,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(2,4-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 35 4-[1-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(4-fluor-bencil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(2-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(2-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol,
 4-[1-(4-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol,
 40 3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(3-fluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol,
 4-[1-(3-cloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol,
 4-[1-(3-bromo-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol,
 4-[1-(3,4-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol,
 4-[1-(3,5-difluor-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol o
 45 4-[1-(3,5-dicloro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol.

7. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo que está sustituido por uno o más grupos ciano, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S;

8. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 7, elegidos entre el grupo formado por:

55 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo,
 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo,
 4-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo,
 4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzonitrilo,
 3-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzonitrilo o
 60 4-[4-(5-hidroximetil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzonitrilo.

9. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo, que está sustituido por nitro, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal

como átomos de N, O o S.

10. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 9, elegidos entre el grupo formado por:

- 5 5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 3-(2-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 3-(3-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 3-(3-bromo-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 10 3-(4-bromo-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 5-metil-4-[2-metil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-benciloximetil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 5-metil-4-[1-(3-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 15 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-metil-3-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 5-etil-3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 5-ciclopropil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 [4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-il]-metanol,
 4-[2-clorometil-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 20 4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-carbaldehído,
 5-metil-4-[2-(4-metil-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(4-fluor-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(4-cloro-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(4-bromo-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 25 4-[2-(3-cloro-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(3-fluor-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(3-bromo-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[2-(2-fluor-benciloximetil)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina,
 30 2-metil-6-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina,
 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina,
 5-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-2-trifluormetil-piridina y
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-2-ilmetoximetil]-piridina.

- 35 11. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es $-(CH_2)_m$ -arilo o $-(CH_2)_m$ -heteroarilo, que está sustituido por alquilo C₁-C₇, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S,

- 40 12. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 11, elegidos entre el grupo formado por:

- 5-metil-3-fenil-4-(1-m-tolil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol,
 5-metil-3-fenil-4-[1-(4-propil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
 45 4-[2-benciloximetil-1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 5-metil-4-[1-(5-metil-isoxazol-3-ilmetil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-(1-m-tolil-1H-imidazol-4-il)-isoxazol o
 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-metil-3-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol.

- 50 13. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es $-(CH_2)_m$ -arilo o $-(CH_2)_m$ -heteroarilo, que está sustituido por alcoxi C₁-C₇, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como
 55 átomos de N, O o S,

14. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 13, dichos derivados se eligen entre el grupo formado por:

- 4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 60 4-[1-(4-etoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(2-etoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 4-[1-(2-fluor-5-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
 3-(2-fluor-fenil)-4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol,
 3-(3-fluor-fenil)-4-[1-(4-metoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-isoxazol o
 65 4-[1-(3-etoxi-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol.

15. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo, que está sustituido por alquilsulfanilo C₁-C₇, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S,
- 5 16. El derivado de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 15, cuyo derivado es el 5-metil-4-[1-(4-metilsulfanil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol.
- 10 17. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo, que está sustituido por alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S,
- 15 18. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 17, cuyos derivados se eligen entre el grupo formado por:
5-metil-3-fenil-4-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
5-metil-3-fenil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
5-metil-3-fenil-4-[1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
20 4-[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
5-metil-4-[2-metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
4-[2-benciloximetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-5-metil-3-fenil-isoxazol,
3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(3-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
25 3-(4-fluor-fenil)-5-metil-4-[1-(2-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
5-etil-3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol,
{3-fenil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol-5-il}-metanol,
{3-(4-fluor-fenil)-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol-5-il}-metanol,
3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-isoxazol o
30 4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-1-(4-trifluorometil-fenil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo.
19. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo, que está sustituido por -(CO)-alquilo C₁-C₇, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S,
- 35 20. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 19, elegidos entre el grupo formado por:
1-{4-[4-(3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
1-{4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
1-{4-[4-(5-etil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
5-etil-4-[1-(4-nitro-fenil)-1H-imidazol-4-il]-3-fenil-isoxazol,
1-(4-{4-[3-(2-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
45 1-(4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
1-(4-{4-[3-(3-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
1-(4-{4-[3-(4-bromo-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
1-(4-{4-[3-(3,4-difluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
50 1-{4-[2-metil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
1-{4-[2-benciloximetil-4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
1-(4-{4-[5-etil-3-(4-fluor-fenil)-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona,
1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-etanona,
1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-hidroximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona o
55 1-(4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metoximetil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-fenil)-etanona.
21. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo, que está sustituido por -(CO)-O-alquilo C₁-C₇, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S,
- 60 22. El derivado de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 21, cuyo derivado es:

3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzoato de metilo,
 4-{5-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de etilo o
 4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzoato de metilo.

- 5 23. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo, que está sustituido por -NH-(CO)-O-alquilo C₁-C₇, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, y donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S,

10 24. El derivado de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 23, dicho derivado es: {4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-fenil}-carbamato de tert-butilo.

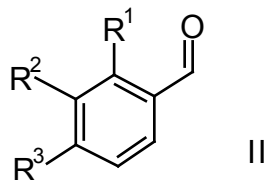
- 15 25. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R⁵ es -(CH₂)_m-arilo o -(CH₂)_m-heteroarilo, que está sustituido por -C(O)-NH-R', en el que R' es alquililo C₂-C₇ o alquilo C₁-C₇ sustituido por halógeno o hidroxilo, o es -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-heterociclilo, -(CH₂)_n-heteroarilo o -(CH₂)_n-arilo, opcionalmente sustituido por halógeno, en donde arilo significa fenilo, bencilo o naftilo, donde heteroarilo significa anillo de 5 o 6 miembros aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S, y donde heterociclilo significa anillo de 5 o 6 miembros no aromático que contiene de uno de tres heteroátomos, tal como átomos de N, O o S.

26. Los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 25, dichos compuestos son:

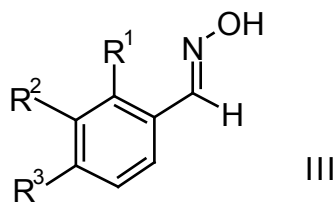
- 25 N-ciclopropilmetil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-prop-2-inil-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida,
 N-ciclopropil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclobutil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 30 N-ciclopentil-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida,
 4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-piridin-4-ilmetil-benzamida,
 N-(3-fluor-fenil)-4-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 35 N-ciclopropilmetil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopropil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclobutil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopentil-3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 3-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,
 40 N-ciclopropilmetil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-prop-2-inil-benzamida,
 N-ciclobutil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopentil-2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-benzamida,
 2-[4-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-imidazol-1-il]-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida,
 45 N-ciclopropilmetil-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,
 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-prop-2-inil-benzamida,
 N-ciclopropil-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,
 N-ciclobutil-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,
 N-ciclopentil-4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,
 50 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(2-hidroxi-etil)-benzamida,
 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-benzamida,
 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(3-morfolin-4-il-propil)-benzamida,
 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-[2-(1H-imidazol-4-il)-etil]-benzamida,
 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-furan-2-ilmetil-benzamida,
 55 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-piridin-2-ilmetil-benzamida,
 N-(3-fluor-fenil)-4-[4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il]-benzamida,
 N-ciclopropilmetil-3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,
 N-ciclopropil-3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,
 N-ciclobutil-3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,
 60 N-ciclopentil-3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida,
 3-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-(tetrahidro-piran-4-il)-benzamida;
 4-{4-[3-(3-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-N-piridin-3-ilmetil-benzamida o
 N-ciclopentil-4-{4-[3-(4-fluor-fenil)-5-metil-isoxazol-4-il]-imidazol-1-il}-benzamida.

27. Un proceso para la obtención de los derivados de aril-isoxazol-4-il-imidazol de la fórmula I según la reivindicación 1, que consiste en los pasos de:

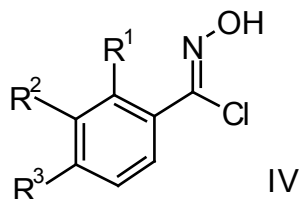
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



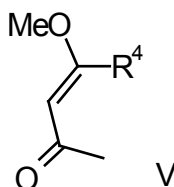
5 con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente idóneo, en presencia de una base, para obtener un compuesto de la fórmula III:



10 b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con un agente clorante, en un disolvente idóneo, para obtener un compuesto de la fórmula IV:

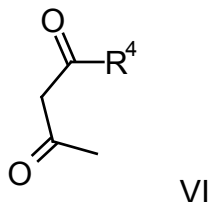


c1) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula V:

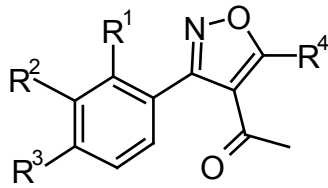


15 en presencia de una base idónea, en un disolvente idóneo,

c2) o bien hacer reaccionar el compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula VI:

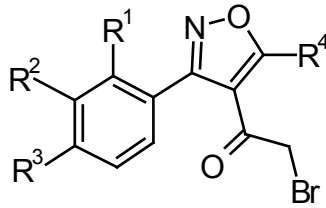


20 en presencia de una base idónea, en un disolvente idóneo, para obtener un compuesto de la fórmula VII:



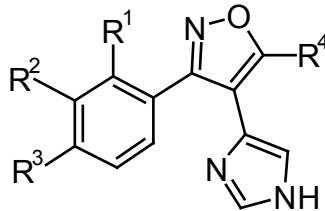
VII

d) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula VII con bromo en un disolvente idóneo, para obtener un compuesto de la fórmula VIII:



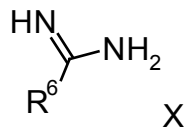
VIII

5 e1) tratar el compuesto de la fórmula VIII con formamida en presencia de agua con calentamiento, para obtener un compuesto de la fórmula IX:



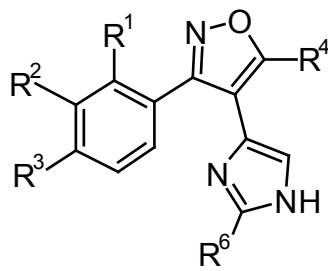
IX

e2) o bien tratar el compuesto de la fórmula VIII con un compuesto de la fórmula X:



X

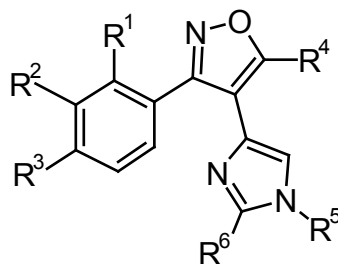
10 en presencia de un disolvente idóneo, para obtener un compuesto de la fórmula XI:



XI

f1) tratar el compuesto de la fórmula XI con un electrófilo de la fórmula X-R⁵, en la que X es un átomo de halógeno,

15 f2) o bien tratar el compuesto de la fórmula XI con un electrófilo de la fórmula B(OH)₂-R⁵, para obtener un compuesto de la fórmula I:



I

en la que de R¹ a R⁶ tienen los significados descritos en la reivindicación 1, y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

5 28. Un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1, cuando se prepara con un proceso reivindicado en la reivindicación 27.

29. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 30. Un medicamento según la reivindicación 29 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la subunidad $\alpha 5$ de GABA A, elegidas entre trastornos cognitivos o para mejora cognitiva.

31. Un medicamento según la reivindicación 30 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15 32. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos cognitivos o para mejora cognitiva.

33. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.